

明 細 書

フェニル酢酸誘導体、その製造方法および用途

5 技術分野

本発明は、高脂血症等の治療に有用なフェニル酢酸誘導体、その製造方法および用途に関する。

背景技術

- 10 最近、脂肪細胞分化マーカー遺伝子の発現誘導にかかわる転写因子の研究において、核内受容体であるペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 (Peroxisome Proliferator Activated Receptor; 以下、PPARと略記する。) が注目されている。PPARは、さまざまな動物種から cDNA がクローニングされ、複数のアイソフォーム遺伝子が見出され、哺乳類では α 、 δ 、 γ の
- 15 3種類が知られている (J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 51, 157 (1994); Gene Expr., 4, 281 (1995); Biochem Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996); Mol. Endocrinol., 6, 1634 (1992) 参照)。さらに、 γ 型は主に脂肪組織、免疫細胞、副腎、脾臓、小腸で、 α 型は主に脂肪組織、肝臓、網膜で発現し、 δ 型は主に組織特異性が見られず普遍的に発現していることが知られている
- 20 (Endocrinology., 137, 354 (1996) 参照)。

- ところで、ピオグリタゾン、シグリタゾン、ロシグリタゾン、トログリタゾン等のチアゾリジン誘導体は、インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) に対する治療薬として知られており、糖尿病患者の高血糖を是正するために用いられる血糖降下薬である。また、高インスリン血症の是正または改善、耐糖
- 25 能の改善、また血清脂質の低下に効果を示し、インスリン抵抗性改善薬として極めて有望であると考えられている化合物である。

また、これらのチアゾリジン誘導体の細胞内標的蛋白質の1つがPPAR γ であり、PPAR γ の転写活性を増大させることが判明している (Endocrinology., 137, 4189 (1996) ; Cell., 83, 803 (1995) ; Cell., 83, 813 (1995) ; J. Biol. Chem., 270, 12953 (1995) 参照)。従って、PPAR γ の転写活性を増大させるPPAR γ 活性化薬 (アゴニスト) は、血糖降下薬および/または脂質低下薬として有望であると考えられる。また、PPAR γ アゴニストはPPAR γ 蛋白自身の発現を亢進することが知られていることから (Genes & Dev., 10, 974 (1996) 参照)、PPAR γ を活性化するのみならずPPAR γ 蛋白自身の発現を増加させる薬剤も臨床的に有用と考えられる。

核内受容体PPAR γ は脂肪細胞分化に関わっており (J. Biol. Chem., 272, 5637 (1997) ; Cell., 83, 803 (1995) 参照)、これを活性化できるチアゾリジン誘導体は脂肪細胞分化を促進することが知られている。最近、ヒトにおいて、チアゾリジン誘導体が体脂肪を増生させ、体重増加、肥満を惹起するとの報告がなされた (Lancet., 349, 952 (1997) 参照)。これらのことからPPAR γ の作動薬 (アゴニスト)、また蛋白自身の発現を増加できるPPAR γ 蛋白発現促進薬は、血糖低下作用、脂質低下作用を有していることから、例えば、糖・脂質代謝異常疾患 (例えば、糖尿病、高脂血症 (高コレステロール血症、低HDL (高密度リポ蛋白) 血症、高LDL (低密度リポ蛋白) 血症、高TG (トリグリセライド) 血症等)、動脈硬化症、心血管疾患、肥満症、メタボリックシンドローム等)、高血圧、循環器系疾患等の予防および/または治療剤として有用であることが期待される。

また、フィブラート系化合物、例えばクロフィブラートは脂質低下薬として知られているが、フィブラート系化合物の細胞内標的蛋白質の1つがPPAR α であることも判明している (Nature., 347, 645 (1990) ; J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 51, 157 (1994) ; Biochemistry., 32, 5598 (1993) 参照)。

これらのことから、PPAR α 作動薬は、脂質低下作用を有していると考えられ、高脂血症等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。

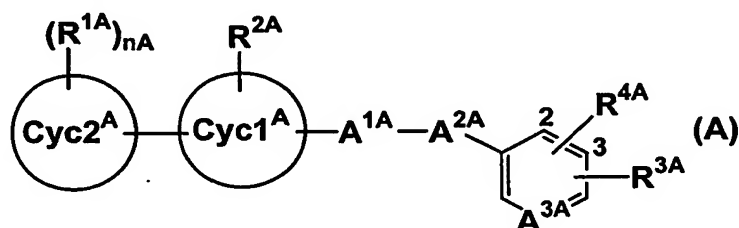
これ以外にも、PPAR α が関与する生物活性として、抗肥満作用を有していることが報告された（WO97/36579 号パンフレット参照）。また、PPAR α の作動薬によって脂質（コレステロール、HDL、LDLおよびトリグリセライド等）の代謝促進作用が報告された（J. Lipid Res., 39, 17 (1998) 参照）。すなわち、高密度リポ蛋白（HDL）コレステロール上昇作用、低密度リポ蛋白（LDL）コレステロールや超低密度リポ蛋白（VLDL）コレステロール、さらにはトリグリセドの低下作用を有していることが報告されている。フィブラート系化合物の1つ、ベザフィブラートによって血中脂肪酸組成や高血圧の改善、インスリン抵抗性の改善が認められたと報告されている（Diabetes., 46, 348 (1997) 参照）。従って、PPAR α を活性化するアゴニストやPPAR α 蛋白自身の発現を亢進するPPAR α 蛋白発現促進薬は、脂質低下作用を有していることから、例えば、脂質代謝異常疾患（例えば、高脂血症（高コレステロール血症、低HDL血症、高LDL血症、高トリグリセライド血症等）、動脈硬化症、心血管疾患、肥満症、メタボリックシンドローム等）、高血圧、循環器系疾患等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。

一方、PPAR δ は、ときにPPAR β 、あるいはヒトの場合には NUC1とも称されている。これまでにPPAR δ の生物活性として、hNUC1B（ヒト NUC1 と1アミノ酸異なるPPARサブタイプ）がヒトPPAR α や甲状腺ホルモンレセプターの転写活性を抑制できることが示されている（WO96/01430 号パンフレット参照）。また、最近では、PPAR δ 蛋白質に高い親和性を有し、PPAR δ を有意に活性化する化合物（アゴニスト）が見出され、さらにそれらの化合物がHDL（高密度リポ蛋白）コレステロ

- ール上昇作用、並びに非HDLコレステロール低下作用を有していることが報告された (WO97/28149 号パンフレット ; WO01/00603 号パンフレット、Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 98, 5306 (2001) 参照)。マクロファージは酸化LDLを取り込み、泡沫化が起こり、これが血管内皮に沈着して脂質代謝疾患を引き起こすことが判明している。従って、PPAR δ を活性化できるアゴニストは、例えば、HDLコレステロール上昇作用、LDL低下作用によって泡沫細胞が減少し、例えば、脂質代謝異常疾患 (例えば、高脂血症 (高コレステロール血症、低HDL血症、高LDL血症、高TG血症等)、動脈硬化症、心血管疾患、肥満症、メタボリックシンドローム等)、高血圧、循環器系疾患等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。最近、PPAR δ の活性化は、特に骨格筋において脂肪酸酸化を亢進することが報告されている (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 100, 15924 (2003) 参照)。これも脂質代謝異常の改善や肥満症の治療に対してPPAR δ アゴニストが有用であることを示している。
- 脂質代謝異常に対する作用だけでなく、PPAR δ の活性化はケラチノサイトの細胞分化を促し、生体のバリアー機能としての皮膚構造の保持に関わっている。PPAR δ 欠損マウスではTPA (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate) 処理による皮膚の過増殖性変化が見られる (Mol. Cell Biol., 20, 5119 (2000) 参照)。また、TPAによる皮膚炎症に対して抗炎症作用を示した (J. Invest. Dermatol., 122, 971 (2004) 参照)。従って、PPAR δ アゴニストは皮膚炎症性疾患 (例えば、皮膚炎 (アトピー性皮膚炎等)、皮膚紅痛症、掻痒症等) の予防および／または治療剤として有用であり、創傷 (例えば、火傷、外傷等) の治療促進薬としての効果も期待される。また、PPAR δ 欠損マウスでは脳梁のミエリン被覆異常が観察されており (Mol. Cell Biol., 20, 5119 (2000) 参照)、PPAR δ アゴニストはある種の神経疾患の予防および／または治療剤として有用である可能性がある。

- しかし、PPAR γ アゴニストのうち、一部の薬物では肝障害が報告されており、医薬品としての使用には注意を要する。また、副作用である肝毒性はチアゾリジン構造に由来するとの推測もされているが、具体的にどのような構造の化合物が肝毒性を回避できるかは報告がなく、PPARアゴニスト
- 5 を開発する上で毒性の回避を可能とする構造を探索することは非常に有用である。

一方、一般式 (A)



- (式中、A^{1A}はC 1～4アルキレン基等；A^{2A}は—O—基；A^{3A}はCH基等；
- 10 n Aは1～5；R^{1A}はハロゲン原子、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基等；R^{2A}はC 1～4アルキル基、トリハロメチル基等；C y c 1^Aは1, 3—チアゾリレン基、1, 3—オキサゾリレン基等；C y c 2^Aは炭素環基、ヘテロ環基；R^{3A}は水素原子、C 1～8アルキル基等；R^{4A}は—A^{4A}—C R^{8A} R^{9A}—COOR^{7A}基等（基中、A^{4A}は単結合；R^{7A}、R^{8A}、R^{9A}は水素原子、C 1～4アルキル基）を表わす。）で示される化合物がPPAR受容体
- 15 制御薬として有用であることが知られている（WO99/46232 号パンフレット参照）。

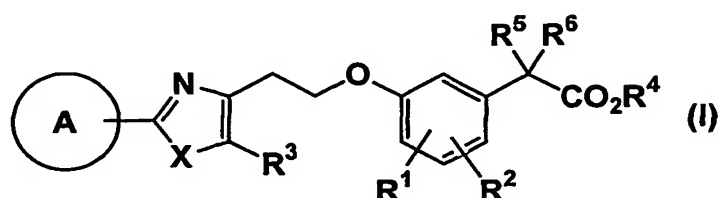
発明の開示

- 20 本発明の課題は、高脂血症等の予防および／または治療剤等として有用であり、かつ副作用が軽減された安全なPPARアゴニストを開発することにある。

前記課題に鑑み、本発明者らは鋭意検討を行った結果、前記一般式 (A) で示される化合物のうち、以下に示す一般式 (I) で示される化合物が極めて低毒性であり、特に肝毒性を回避可能であることを見出し、発明を完成した。

5 すなわち、本発明は、

1. 一般式 (I)



(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～8アルキル基、ハロゲン原子、C 1～4アルコキシ基、ニトロ基、トリハロメチル基、トリ
 10 ハロメトキシ基、トリハロメチルチオ基、シアノ基、C 1～4アルキルチオ基、または NR^7R^8 基 (基中、 R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。) を表わし、 R^3 は1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～8アルキル基、またはフェニル基を表わし、 R^4 は水素原子、またはC 1～8アルキル基を表わし、 R^5 および R^6 はそ
 15 れぞれ独立して、水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わすか、または R^5 と R^6 は隣接する炭素原子と一緒に炭素環を形成してもよく、Xは硫黄原子、酸素原子または置換基を有していてもよい窒素原子を表わし、環Aは置換基を有していてもよい環状基を表わす。) で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ、

20 2. 環Aで示される置換基を有していてもよい環状基が、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル基、4-(トリフルオロメチル)ピペリジーン-1-イル基、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル基、4-フェニルピペリジーン-1-イル基、

4-フェニルピペラジーン-1-イル基、1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル基、4-(4-クロロフェニル)ピペラジーン-1-イル基、または3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル基である前項1記載の化合物、

- 5 3. 環Aで示される置換基を有していてもよい環状基が、4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル基、2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル基、または3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル基である前項2記載の化合物、

4. (1) [3-(2-{5-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]}-1, 3-チアゾール-4-イル)エトキシ)フェニル]酢酸、(2) [3-(2-{5-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]}-1, 3-オキサゾール-4-イル)エトキシ)-4-メチルフェニル]酢酸、(3) [3-(2-{5-エチル-2-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]}-1, 3-チアゾール-4-イル)エトキシ)-4-メチルフェニル]酢酸、(4) [3-(2-{5-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]}-1, 3-オキサゾール-4-イル)エトキシ)-4-メチルフェニル]酢酸、(5) (3-{2-[2-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)-5-イソプロピル-1, 3-オキサゾール-4-イル]エトキシ}-4-メチルフェニル)酢酸、(6) [3-(2-{5-エチル-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]}-1, 3-オキサゾール-4-イル)エトキシ)-4-メチルフェニル]酢酸、(7) (3-{2-[2-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]エトキシ}-4-メチルフェニル)酢酸、(8) [2-フルオロ-3-(2-{5-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]}-1, 3-チアゾール-4-イル)
- 10
15
20
25

- エトキシ) フェニル] 酢酸、(9) (2-フルオロ-3-{2-[5-メチル-2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} フェニル) 酢酸、(10) (3-{2-[5-メチル-2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} フェニル) 酢酸、(11) (3-{2-[2-(1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ}-2-フルオロフェニル) 酢酸、(12) [3-(2-{2-[4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル]-5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ}-2-フルオロフェニル) 酢酸、または(13) (3-{2-[2-(3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ}-4-メチルフェニル) 酢酸である前項1記載の化合物、
5. 前項1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、
- 15 6. PPAR介在性疾患の予防および/または治療剤である前項5記載の医薬組成物、
7. PPARがPPAR δ である前項6記載の医薬組成物、
8. PPAR δ 介在性疾患が高脂血症または肥満症である前項7記載の医薬組成物、
- 20 9. 前項1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグと、MTP阻害薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬、スクアレンシンセターゼ阻害薬、フィブラート系薬剤、ACAT阻害薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、コレステロール吸収阻害薬、胆汁酸吸収阻害薬、回腸Na⁺/胆汁酸共輸送体阻害薬、LDL受容体活性化薬、LDL
- 25 受容体発現増強薬、膵リパーゼ阻害薬、プロブコール製剤、ニコチン酸製剤、およびコレステロールエステル転送蛋白阻害薬から選択される1種以上とを

組み合わせてなる医薬、

10. 前項1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするPPAR介在性疾患の予防および/または治療方法、および

- 5 11. PPAR介在性疾患の予防および/または治療剤を製造するための前項1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの使用に関する。

R¹、R²およびR⁴で示されるC1~8アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-
10 ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等の直鎖状および分岐状のアルキル基が挙げられる。

R¹およびR²で示されるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

R¹およびR²で示されるC1~4アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブト
15 キシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ基等の直鎖状および分岐状のアルコキシ基が挙げられる。

R¹およびR²で示されるトリハロメチル基としては、例えば、ヨウ素原子、臭素原子、フッ素原子または塩素原子によってトリ置換されたメチル基が挙
20 げられる。

R¹およびR²で示されるトリハロメトキシ基としては、例えば、ヨウ素原子、臭素原子、フッ素原子または塩素原子によってトリ置換されたメトキシ基が挙げられる。

R¹およびR²で示されるトリハロメチルチオ基としては、例えば、ヨウ素
25 原子、臭素原子、フッ素原子または塩素原子によってトリ置換されたメチルチオ基が挙げられる。

R¹およびR²で示されるC 1～4アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ基等の直鎖状および分岐状のアルキルチオ基が挙げられる。

- 5 R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸で示されるC 1～4アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基等の直鎖状および分岐状のアルキル基が挙げられる。

- R³で示される「1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～8アルキル基」における「C 1～8アルキル基」としては、例えば、メチル、
10 エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等の直鎖状および分岐状のアルキル基が挙げられる。

- R³で示される「1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～8アルキル基」におけるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素
15 が挙げられる。

- R⁵およびR⁶が隣接する炭素原子と一緒に形成する炭素環としては、例えば、C 3～10飽和炭素環等が挙げられる。C 3～10飽和炭素環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、
20 シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン環等が挙げられる。

- 環Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、例えば炭素環または複素環等が挙げられる。炭素環としては、例えば、C 3～15の単環、二環、三環式炭素環および架橋式炭素環等が挙げ
25 られる。C 3～15の単環、二環、三環式炭素環および架橋式炭素環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキ

サン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、フルオレン、フェナントレイン、アントラセン、アセナフチレン、ビフェニレン、ペルヒドロペンタレン、インダン（ジヒドロインデン）、ペルヒドロインデン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ペルヒドロナフタレン、ペルヒドロアズレン、ペルヒドロフルオレン、ペルヒドロフェナントレイン、ペルヒドロアントラセン、ペルヒドロアセナフチレン、ペルヒドロフェニレン、ビスシクロペンタン、ビスシクロヘキサン、ビスシクロヘプタン（〔2. 2. 1〕ビスシクロヘプタン）、ビスシクロオクタン、ビスシクロノナン、ビスシクロデカン、アダマンタン環等が挙げられる。複素環としては、例えば、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む4～18員の単環、二環または三環式芳香族性複素環、またはその一部または全部が飽和したもの等が挙げられる。1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む4～18員の単環、二環または三環式芳香族性複素環、またはその一部または全部が飽和したものとしては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ピロロピリジン、ベンゾオキ

サゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキ
セピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、
ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼ
ピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カル
5 バゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キ
サンテン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノ
キサチイン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、ピリドナ
フチリジン、ピラゾロイソキノリン、ピラゾロナフチリジン、ピリミドイン
10 ドール、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジ
ン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラ
ゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリ
ジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピ
リミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリ
15 ダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピ
ン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テ
トラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキセタン、ジヒドロフラ
ン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロ
オキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チエタン、
ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テト
20 ラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒド
ロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾ
リジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イ
ソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チア
ゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソ
25 チアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキ
サジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジ

- ヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テ
トラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼ
ピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロ
オキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、
5 テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テ
トラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、
ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジ
ヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジア
ゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン（ジヒド
10 ロインドール）、イソインドリン（ジヒドロイソインドール（例えば、1，
3-ジヒドロ-2H-イソインドール等））、ジヒドロベンゾフラン、パー
ヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフ
ラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロ
イソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダ
15 ゴール、パーヒドロインダゴール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリ
ン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリ
ン（例えば、3，4-ジヒドロ-1H-イソキノリン等）、パーヒドロイソ
キノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタ
ラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナ
20 フチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒド
ロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒド
ロキナゾリン、テトラヒドロピロロピリジン、ジヒドロシンノリン、テトラ
ヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロ
ベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒド
25 ロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチ
アゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パ

ーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベン
ゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、
ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオ
キサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒド
5 ロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒド
ロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テ
トラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロ
ジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、テトラピリドナフチリジ
ン、テトラヒドロ β -カルボリン、ジヒドロアゼピノインドール、ヘキサ
10 ヒドロアゼピノインドール、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、テトラヒ
ドロピラゾロナフチリジン、ジヒドロアゼピノインダゾール、ヘキサヒドロ
アゼピノインダゾール、ジヒドロピラゾロピリドアゼピン、ヘキサヒドロピ
ラゾロピリドアゼピン、テトラヒドロピリミドインドール、ジヒドロチアジ
ノインドール、テトラヒドロチアジノインドール、ジヒドロオキサジノイン
15 ドール、テトラヒドロオキサジノインドール、ジオキソラン、ジオキサン、
ベンゾジオキソール（例えば、1, 3-ベンゾジオキソール等）、ベンゾジ
オキサン、クロメン、クロマン環等が挙げられる。

環Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」
としては、例えば、C1~8アルキル基（例えば、メチル、エチル、n-ブ
20 ロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチ
ル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等の直鎖状および分岐状の
アルキル基等）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、C1~4
アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポ
キシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ基等の
25 直鎖状および分岐状のアルコキシ基等）、ニトロ基、トリハロメチル基（例
えば、ヨウ素原子、臭素原子、フッ素原子または塩素原子によってトリ置換

されたメチル基等)、トリハロメトキシ基(例えば、ヨウ素原子、臭素原子、フッ素原子または塩素原子によってトリ置換されたメトキシ基等)、トリハロメチルチオ基(例えば、ヨウ素原子、臭素原子、フッ素原子または塩素原子によってトリ置換されたメチルチオ基等)、シアノ基、C 1～4アルキルチオ基(例えばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ基等)、NR⁹R¹⁰基(基中、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基等の直鎖状および分岐状のアルキル基等)を表わす。)、置換基を有していてもよい炭素環、置換基を有していてもよい複素環等が挙げられ、これらの置換基は置換可能な位置に1～5個任意に置換していてもよい。置換基である「置換基を有していてもよい炭素環」および「置換基を有していてもよい複素環」における炭素環および複素環は、環Aで示される環状基中の炭素環および複素環と同じ意味を表わす。置換基である「置換基を有していてもよい炭素環」および「置換基を有していてもよい複素環」における置換基としては、例えば、C 1～8アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等の直鎖状および分岐状のアルキル基等)、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C 1～4アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ基等の直鎖状および分岐状のアルコキシ基等)、ニトロ基、トリハロメチル基(例えば、ヨウ素原子、臭素原子、フッ素原子または塩素原子によってトリ置換されたメチル基等)、トリハロメトキシ基(例えば、ヨウ素原子、臭素原子、フッ素原子または塩素原子によってトリ置換されたメトキシ基等)、トリハロメチルチオ基(例

- 例えば、ヨウ素原子、臭素原子、フッ素原子または塩素原子によってトリ置換されたメチルチオ基等)、シアノ基、C 1～4アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ基等)、NR¹¹
- 5 R¹²基(基中、R¹¹およびR¹²はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基等の直鎖状および分岐状のアルキル基等)を表わす。)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。
- 10 Xで示される「置換基を有していてもよい窒素原子」における置換基としては、例えば、C 1～8アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等の直鎖状および分岐状のアルキル基等)、アリールアルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル基)、フェニル基、アルコキシカルボニル基(tert-ブトキシカルボニル基)等が挙げ
- 15 られる。
- 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のもの
- 20 および分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフィー分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合
- 25 物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

一般式(I)で示される化合物の塩には薬理学的に許容されるものすべて

が含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、例えばアルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、

5 有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等）が

10 挙げられる。

15 一般式（I）で示される化合物のN-オキシド体とは、一般式（I）で示される化合物の窒素原子が酸化されたものを表わす。また、本発明化合物のN-オキシド体は、さらに上記のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩となってもよい。

一般式（I）で示される化合物の適当な溶媒和物としては、例えば、水、

20 アルコール系溶媒（エタノール等）等の溶媒和物が挙げられる。溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。また、本発明化合物の溶媒和物には、上記本発明化合物のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩、N-オキシド体等の溶媒和物も含まれる。

本発明化合物は、公知の方法で上記の塩、上記のN-オキシド体、上記の

25 溶媒和物に変換することができる。

一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や

胃酸等による反応により一般式 (I) で示される化合物に変換される化合物をいう。一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば、一般式 (I) で示される化合物がアミノ基を有する場合、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物 (例えば、一般式 (I) で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等) ; 一般式 (I) で示される化合物が水酸基を有する場合、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物 (例えば、一般式 (I) で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等) ; 一般式 (I) で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物 (例えば、一般式 (I) で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等) 等が挙げられる。これらの化合物はそれ自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻「分子設計」163~198 頁に記載されているような、生理的条件下で一般式 (I) で示される化合物に変化するものであってもよい。さらに、一

般式 (I) で示される化合物は同位元素 (例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等) 等で標識されていてもよい。

本発明の PPAR アゴニストやアンタゴニストには、すべての作用様式、すなわち PPAR α 、 γ 、 δ 、 $\alpha + \gamma$ 、 $\alpha + \delta$ 、 $\gamma + \delta$ および $\alpha + \gamma + \delta$ アゴニストやアンタゴニストが包含される。また、本発明の好ましい作用様式は、PPAR δ アゴニストである。

本発明の化合物を表わす一般式 (I) において、環 A、X、 R^1 、 R^2 および R^3 が表わすそれぞれの定義はいずれも好ましい。以下に好ましい基、および好ましい環を列記するが、ここで用いられる記号はすべて前記と同じ意味を表わす。

R^1 または R^2 として好ましくは、水素原子、C 1 ~ 8 アルキル基、ハロゲン原子であり、より好ましくは水素原子、メチル基、エチル基、またはフッ素原子である。

R^3 として好ましくは、C 1 ~ 5 アルキル基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された C 1 ~ 2 アルキル基、またはフェニル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、フェニル基または 2, 2, 2-トリフルオロエチル基である。

R^4 として好ましくは、水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基であり、より好ましくは水素原子、メチル基またはエチル基である。

R^5 および R^6 として好ましくは、水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基であり、より好ましくは水素原子、メチル基またはエチル基であり、特に好ましくは水素原子である。

R^5 および R^6 が隣接する炭素原子と一緒に形成する炭素環として好ましくは、C 3 ~ 7 飽和炭素環であり、より好ましくはシクロプロパン、シクロブタンまたはシクロペンタン環である。

X として好ましくは、硫黄原子、または酸素原子であり、より好ましくは

硫黄原子である。

- 環Aで示される炭素環として好ましくは、C 3～10の単環または二環式炭素環であり、より好ましくはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、
- 5 シクロデカンまたはベンゼン環であり、さらに好ましくはベンゼン環である。

- 環Aで示される複素環として好ましくは、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式芳香族性複素環またはその一部または全部が飽和したものであり、より好ましくはピペリジン、ピペラジン、1, 3-ベンゾジオキソール、1, 3-
- 10 -ジヒドロ-2H-イソインドール、3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン、3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン環であり、特に好ましくはピペリジン、ピペラジン環である。

- 環Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における置換基として好ましくは、ハロゲン原子、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、トリハロメチルチオ基、置換基を有していてもよいフェニル基（基中、置換基としてハロゲン原子、C 1～4アルキル基、C 1～4アルコキシ基）、置換基を有していてもよいピリジル基、チエニル基、フリル基であり、より好ましくはフッ素原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、フェニル基、ピリジン-2-イル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基、フラン-2-イル基、4-メチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル基である。
- 20

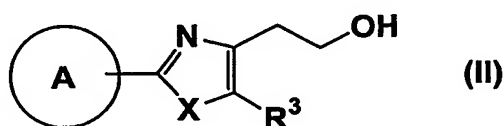
[本発明化合物の製造方法]

- 25 一般式(I)で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば、以下に示す方法、実施例に記載した方法あるいは、Comprehensive Organic

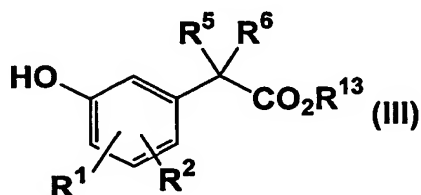
Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載された方法等を組み合わせて用いることで製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記

5 した一般式 (I) の塩として記載したものが用いられる。

一般式 (I) で示される本発明化合物は、一般式 (II)

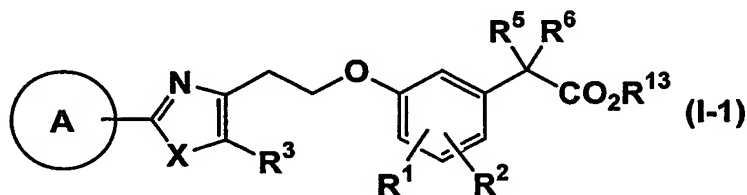


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (III)



10

(式中、 R^{13} はC 1～8アルキル基、またはカルボキシ基の保護基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を光延反応に付し、一般式 (I-1)



15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を得、さらに所望により、カルボキシ基の保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この光延反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (例えば、ジクロロメタン、

- ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等) 中、アゾ化合物 (アゾジカルボン酸ジエチル (DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン (ADDP)、1, 1' -アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) 等)
- 5 およびホスフィン化合物 (例えば、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等) の存在下、相当するアルコール化合物と 0 ~ 60 °C の温度で反応させることにより行なわれる。

- カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、
- 10 t-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル (Bn) 基、フェナシル基、p-メトキシベンジル基、トリチル基、2-クロロトリチル基またはそれらの基が結合した固相担体等が挙げられる。カルボキシ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene, John
- 15 Wiley & Sons Inc, 1999) に記載されたものが用いられる。

- カルボキシ基の脱保護反応は公知であり、例えば、(1) アルカリ加水分解、(2) 酸性条件下における脱保護反応、(3) 加水素分解による脱保護反応、(4) シリル基の脱保護反応、(5) 金属を用いる脱保護反応、(6) 金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。
- 20 これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム
- 25 等) または炭酸塩 (例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0 ~ 40 °C の温度で行なわれる。

(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（例えば、臭化水素／酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（例えば、エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（例えば、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

(5) 金属を用いる脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40℃の温度で行なわれる。

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（例えば、水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（例えば、酢酸、

ギ酸、2-エチルヘキサン酸等) および/または有機酸塩 (例えば、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等) の存在下、ホスフィン系試薬 (例えば、トリフェニルホスフィン等) の存在下または非存在下、金属錯体 (例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0)、二塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II)、酢酸パラジウム (II)、塩化トリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) 等) を用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999 に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

出発原料または試薬として用いる一般式 (II) または (III) で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは後記実施例記載の方法または公知の方法、例えば「*Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を用いることにより容易に製造することができる。

本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかに、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー (例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等) に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用い

た高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂または洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよい、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

5 〔薬理活性〕

実施例記載以外の薬理試験、特に動物を用いたインビボ測定実験として、例えば、以下に示す方法がある。以下に示す方法により本発明化合物の血糖および血中脂質の低下作用を測定することができる。

血糖および血中脂質の低下作用（１）：

- 10 KKAy/Ta Jcl マウスの体重および血糖値を測定し、血糖値を指標に群分けを行ない、割り付ける。翌日以降６日間、本発明化合物を含む飼料、もしくは粉末飼料を与えて飼育する。反復投与後、体重と摂餌量を測定し、平均摂餌量から投与用量を換算する。また、血糖値、血漿中TG値に加えて、血中インスリン・遊離脂肪酸（NEFA）、およびGOT・GPTを測定する。

- 15 KKAy/Ta マウスにおける飽食時の血糖、血中インスリン、NEFA 値あるいは血漿中TG値の低下作用は糖尿病、高脂血症、動脈硬化症等の予防および／または治療剤としての可能性を示唆するものである。

血糖および血中脂質の低下作用（２）：

- 20 Zucker fa/fa ラット（系統名 Crj- [ZUC] -fa/fa）、および正常対照動物 lean ラット（系統名 Crj- [ZUC] -lean）の体重および血糖・NEFA・TG、並びにHbA1c濃度を測定する。この中でHbA1c値および体重を指標にして群分けし、翌日以降、本発明化合物を反復経口投与する。なお、対照群については媒体を投与する。

- 25 反復投与開始後、平均摂餌量を算出し、血糖・NEFA・TG、並びにHbA1c濃度を測定する。また、経口糖負荷試験（OGTT）を実施し、耐糖能改善作用を評価する。OGTTは、その前日より絶食とし、翌日、グルコース液 2 g／

5 mL/kg を負荷後、60分および120分後の血糖値および、血中インスリン・NEFA・TG、GOT、GPT並びに肝湿重量を測定する。

- 5 Zucker fa/fa ラットにおける飽食時の血糖、血中インスリン、NEFA、HbA1c 値あるいは血漿中TG値の低下作用は糖尿病や高脂血症や動脈硬化症等の予防および／または治療剤としての可能性を示唆するものである。また、OGTT における空腹時血糖値の低下や耐糖能改善作用は糖尿病の予防および／または治療剤としての可能性を示唆する。

血中コレステロールおよび血中脂質低下作用（3）：

- 10 SDラットに高コレステロール飼料（5.5%ピーナツ油、1.5%コレステロール、0.5%コール酸を混合した CRF-1 固形飼料、オリエンタルバイオサービス）を負荷後、絶食下ラットの体重を測定し、次の各種パラメーター濃度を測定する。測定項目は、LDL、HDL、TG値、NEFA、TC値である。HDL濃度に基づく群分けを行ない、翌日から6日間連続で毎日一回化合物を媒体（0.5%メチルセルロース水溶液）に懸濁させて強制経口投与するとともに高コレステロール飼料の負荷を継続する。最終投与終了後血中脂質（TG、HDL、LDL、NEFA、TC値）を測定する。

SDラットにおける空腹時血漿TG値、TC値ならびにLDL値の低下作用は高脂血症や動脈硬化症等の予防および／または治療剤としての可能性を示唆する。

- 20 血糖および血中脂質の低下作用（4）：

- 25 カニクイザルを試験実施施設にてさらに施設検疫および馴化する。動物の体重を測定し、群分けを行ない媒体或いは本発明化合物を3～100mg/kg/day 含む薬液を栄養カテーテルおよび注射筒を用いて1日1回、反復経鼻胃内投与する。投与後、採血し、上述の血液学的検査（赤血球数・ヘマトクリット・血色素量・血小板数・白血球数の測定）および血液化学的検査（GOT・GPT・アルカリフォスファターゼ・総蛋白質・尿中窒素・クレアチ

ニン・クレアチニンキナーゼ・総ビリルビン・血糖・TC・HDL・LDL・TGの測定)をする。また、本発明化合物の投与開始前、投与開始後14日目の投与後、1、2、4時間および給餌(1時間の摂取時間)後、1、2、3時間に採血し、血糖・TC・HDL・LDL・TGを測定する。

- 5 正常カニクイザルにおける空腹時血漿TG値、TC値ならびにLDL値の低下作用は高脂血症や動脈硬化症等の予防および／または治療剤としての可能性を示唆するものである。同様に、食餌負荷後のTG上昇を抑制する点においてもこれは確認される。また、食餌負荷後の血糖上昇を抑制する点は糖尿病の予防および／または治療剤としての可能性を示唆する。加えて、他の
- 10 血液生化学的なパラメーターから毒性変化の有無が併せて評価できる。

[毒性]

一般式(I)で示される本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全である。

[医薬品への適用]

- 15 一般式(I)で示される本発明化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグは、PPAR δ アゴニスト作用を有しており、例えば、HDLコレステロール上昇作用、LDLクリアランス増加作用や脂質、特にコレステロールの搬出促進作用および逆転送促進作用、マクロファージの泡沫化抑制作用、コレステロール生合成阻害作用を有していることから、例え
- 20 ば、糖・脂質代謝異常疾患(例えば、糖尿病、高脂血症(高コレステロール血症、低HDL血症、高LDL血症、高TG血症等)、動脈硬化症、心血管疾患、肥満症、メタボリックシンドローム等)、高血圧、循環器系疾患、皮膚炎症性疾患等の予防および／または治療剤としての応用が期待される。

- 一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはその
- 25 プロドラッグは、1)その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、2)その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および

／または3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグと他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを後に投与してもよく、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

他の薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、ポリヌクレオチド(DNA、RNA、遺伝子)、アンチセンス、デコイ、抗体であるか、またはワクチン等であってもよい。他の薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と他の薬剤の配合比は、投与対象の年齢および体重、投与方法、投与時間、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば、本発明化合物1質量部に対し、他の薬剤を0.01~100質量部用いればよい。他の薬剤は任意の2種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

例えば、一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの脂質低下作用の補完および／または増強のための他

- の薬剤、すなわち脂質改善薬としては、例えば、MTP (Microsomal Triglyceride Transfer Protein) 阻害薬、HMG-C o A還元酵素阻害薬、スクアレンシンセターゼ阻害薬、フィブラート系薬剤 (フィブリン酸誘導体)、ACAT (アシルC o A : コレステロール O-アシルトランスフェラーゼ) 阻害薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、コレステロール吸収阻害薬、胆汁酸吸収阻害薬、回腸Na⁺/胆汁酸共輸送体 (ileal Na⁺/bile acid transporter ; IBAT) 阻害薬、LDL受容体活性化薬・発現増強薬、膵リパーゼ阻害薬、プロブコール製剤、ニコチン酸製剤、コレステロールエステル転送蛋白 (CEPT) 阻害薬、その他の抗高コレステロール血症治療薬等が挙げられる。
- 10 MTP阻害薬としては、例えば、BMS-201038、BMS-212122、BMS-200150、GW-328713、R-103757 等が挙げられる。HMG-C o A還元酵素阻害薬としては、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン等が挙げられる。ACAT阻害薬としては、F-12511、F-1394、CI-1011、メリナミド等が挙げ
- 15 られる。スクアレンシンセターゼ阻害薬としては、TAK-475 等が挙げられる。フィブラート系薬剤としては、ゲムフィプロジル、クロフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラート、クリノフィブラート、シンフィブラート等が挙げられる。ACAT阻害薬としては、例えば、CI-1011、FCE27677、RP73163 等が挙げられる。コレステロール吸収阻害薬としては、例えば、エ
- 20 ゼチマイブ、ソイステロール等が挙げられる。胆汁酸吸収阻害薬として、例えば、コレスチラミン、コレセベラム、コレスチミド等が挙げられる。LDL受容体活性化薬・発現増強薬としては、例えば、MD-700、LY295427 等が挙げられる。膵リパーゼ阻害薬としては、例えば、オーリスタット等が挙げ
- 25 られる。フィブラート系薬剤とHMG-C o A還元酵素阻害薬を併用した場合に、時折、横紋筋融解症が伴うことが知られており、腎不全患者や腎機能の低下した患者には禁忌となっている。本発明化合物、その塩またはその溶

媒和物、またはそのプロドラッグと上述の脂質改善薬との併用においては、横紋筋融解症が発生することなく脂質代謝異常を是正できる可能性がある。本発明化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグと併用する併用薬として好ましくは、HMG-C o A還元酵素阻害薬、フィブラー
5 ト系薬剤（フィブリン酸誘導体）、コレステロール吸収阻害薬、胆汁酸吸収阻害薬、腓リパーゼ阻害薬、ニコチン酸製剤である。

一般式（I）で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの血糖低下作用の補完および／または増強、そして糖尿病合併症治療の効果増強のための他の薬剤、すなわち糖尿病治療薬としては、例え
10 ば、スルフォニル尿素系血糖低下薬、ビグアナイド系製剤、 α -グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、DPP（ジペプチジルペプチダーゼ）4阻害薬、GLP-1作動薬、 β 3アドレナリン受容体作動薬、糖尿病合併症治療薬等と併用することが考えられる。

スルフォニル尿素系血糖低下薬としては、例えば、アセトヘキサミド、グリ
15 リベンクラミド、グリクラジド、グリクロピラミド、クロルプロパミド、トラザミド、トルブタミド、グリメピリド等が挙げられる。ビグアナイド系製薬としては、例えば、塩酸ブフォルミン、塩酸メトフォルミン等が挙げられる。 α -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えば、アカルボース、ボグリボース等が挙げられる。速効型インスリン分泌促進薬としては、例えば、ナテ
20 グリニド、レパグリニド等が挙げられる。DPP4阻害薬としては、例えば、NVP-DPP728A等が挙げられる。GLP-1作動薬としては、例えば、エキセンディン（exendin）4が挙げられる。 β 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えば、AJ-9677、BMS-210285、CP-331679、KUL-1248、LY-362884、L-750335、CP-331648等が挙げられる。糖尿病合併症治療薬としては、例え
25 ば、エパルレスタット、ゼナレスタット、フィダレスタット、ゾボルレスタット、AS-3201、SG-210等が挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの抗肥満作用の補完および／または増強の効果増強のための他の薬剤、すなわち抗肥満薬としては、例えば、食欲抑制薬、腓リパーゼ阻害薬、 β 3 アドレナリン受容体作動薬、セロトニン・ノルエピネフリン・ドパミン再取込阻害薬等と併用することが考えられる。食欲抑制薬としては、例えば、レプチン、マジンドール、アンフェタミン、メタンフェタミン等が挙げられる。腓リパーゼ阻害薬としては、オーリスタット等が挙げられる。 β 3 アドレナリン受容体作動薬としては、例えば、AJ-9677、BMS-210285、CP-331679、KUL-1248、LY-362884、L-750335、CP-331648 等が挙げられる。セロトニン・ノルエピネフリン・ドパミン再取込阻害薬としては、例えば、シブトラミン等が挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグと他の薬剤の質量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の 2 種以上を組み合わせ投与してもよい。

また、一般式 (I) で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

一般式 (I) で示される本発明化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ、または一般式 (I) で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグと他の薬剤の併用剤を含有してなる医薬組成物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 mg から 1000mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、

1 m g から 1 0 0 m g の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日 1 時間から 2 4 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な

5 場合もある。

一般式 (I) で示される本発明化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ、または一般式 (I) で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグと他の薬剤の併用剤を含有してなる医薬組成物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤、
10 および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

15 このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質がそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、
20 安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また 2 以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含さ
25 れる。

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、

シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含む含有していてもよい。

非経口投与の中で、外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造される。

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよ

い。

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タ

ルク、カルシウム、マグネシウム等)、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、
5 ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

10 リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール(エタノール、ポリエチレングリコール等)、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

15 噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば、米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

20 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、
25

懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば、凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

- 5 非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

- 例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カルボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。
- 10

- 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。
- 15

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

- 20 非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

〔発明の効果〕

- 一般式（I）で示される本発明化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグは、PPAR δ アゴニスト作用を有しており、例えば、HDLコレステロール上昇作用、LDLクリアランス増加作用、脂質、特に
- 25

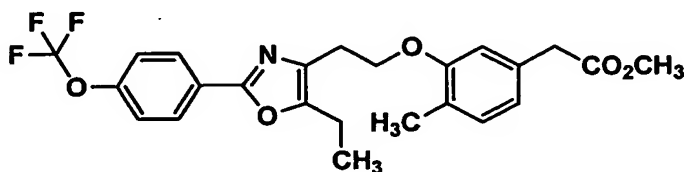
コレステロールの搬出促進作用、脂質の逆転送促進作用やコレステロール生合成阻害作用を有していることから、例えば、糖・脂質代謝異常疾患（例えば、糖尿病、高脂血症（高コレステロール血症、低HDL血症、高LDL血症、高TG血症等）、動脈硬化症、心血管疾患、肥満症、メタボリックシンドローム等）、高血圧、循環器系疾患、皮膚炎症性疾患等の予防および/または治療剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMRは¹H NMRの測定値であり、NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、ACD/Name（登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.社製）またはACD/Nameパッチ（登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.社製）を用いるか、または、IUPAC命名法に準じて命名したものである。

実施例1：メチル [3-（2- {5-エチル-2- [4-（トリフルオロメトキシ）フェニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル} エトキシ）-4-メチルフェニル] アセタート



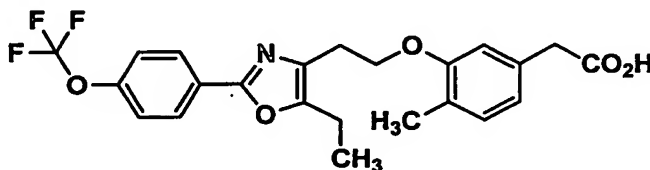
アルゴン雰囲気下、メチル（3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル）アセ

タート (1.00g) の塩化メチレン (22mL) 溶液に 2- {5-エチル-2- [4-
 (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル}
 エタノール (2.00g)、トリフェニルホスフィン (2.18g) および 1, 1'- (ア
 ザジカルボニル) ジピペリジン (2.10g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応
 5 混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ
 キサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、下記の物性値を有する標題化合物
 を得た (2.38g)。

TLC : Rf 0.62 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 8.05-7.99 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.05 (d, J=
 10 7.5Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 4.24 (t, J= 6.5Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.56 (s,
 2H), 3.00 (t, J= 6.5Hz, 2H), 2.75 (q, J= 7.5Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.29 (t, J=
 7.5Hz, 3H)。

実施例 2 : [3- (2- {5-エチル-2- [4- (トリフルオロメトキシ)
 フェニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル} エトキシ) -4-メチルフ
 15 エニル] 酢酸



実施例 1 で製造した化合物 (1.90g) のテトラヒドロフラン (10mL) とメ
 タノール (10mL) の混合溶液に、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10mL) を
 加えて室温で 0.5 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸 (25mL) を加え、酢
 20 酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム
 で乾燥後、ろ液を濃縮して下記の物性値を有する標題化合物 (3.66g) を得た。

TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 8.00 (m, 2H), 7.25 (d, J= 8.1Hz, 1H), 7.05 (d, J=

8.1Hz, 1H), 6.76-6.71 (m, 3H), 4.22 (t, J= 6.6Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.99 (t, J= 6.6Hz, 2H), 2.76 (q, J= 7.5Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.29 (t, J= 7.5Hz, 3H)。

実施例 3 ～実施例 27

メチル (3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル) アセタートまたはその代
 5 わりに相当するアルコール誘導体、および 2- {5-エチル-2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル} エタノールの代わりに相当するアルコール誘導体を用いて、実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作に付し、以下の本発明化合物を得た。

実施例 3 : [3- (2- {5-メチル-2- [4- (トリフルオロメチル)
 10 ピペリジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-4-イル} エトキシ) フェニル] 酢酸

TLC : R_f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.24-7.17 (m, 1H), 6.87-6.77 (m, 3H), 4.16 (t, J= 7.0Hz, 2H), 4.00 (brd, J= 13.0Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.93 (t, J= 7.0Hz, 2H),
 15 2.90 (dt, J= 2.5, 13.0Hz, 2H), 2.29-2.12 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.93 (brd, J= 13.0Hz, 2H), 1.67 (dq, J= 4.5, 13.0Hz, 2H)。

実施例 4 : [3- (2- {5-プロピル-2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル} エトキシ) フェニル] 酢酸

TLC : R_f 0.52 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

20 ¹H NMR (CDCl₃) : δ 8.08 (d, J= 8.0Hz, 2H), 7.67 (d, J= 8.0Hz, 2H), 7.22 (td, J= 7.5, 1.0Hz, 1H), 6.82 (m, 3H), 4.23 (t, J= 6.5Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.99 (t, J= 6.5Hz, 2H), 2.70 (t, J= 7.5Hz, 2H), 1.74 (sext, J= 7.5Hz, 2H), 1.00 (t, J= 7.5Hz, 3H)。

実施例 5 : [3- (2- {5-イソプロピル-2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル} エトキシ) フェニル]
 25 酢酸

TLC: Rf 0.49 (クロロホルム: メタノール= 10 : 1) ;

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.08 (d, J= 8.0Hz, 2H), 7.67 (d, J= 8.0Hz, 2H), 7.21 (dt, J= 7.5, 1.0Hz, 1H), 6.82 (m, 3H), 4.22 (t, J= 6.6Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.17 (sept, J= 7.0Hz, 1H), 3.00 (t, J= 6.5Hz, 2H), 1.34 (d, J=7.0Hz, 6H)。

- 5 実施例 6 : [4-メチル-3-(2-{5-プロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3-オキサゾール-4-イル}エトキシ)フェニル] 酢酸

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム: メタノール= 9 : 1) ;

- 10 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.22 (brs, 1H), 8.09 (d, J= 8.4Hz, 2H), 7.83 (d, J= 8.4Hz, 2H), 7.00 (d, J= 7.5Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.69 (d, J= 7.5Hz, 1H), 4.19 (t, J= 6.3Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.96 (t, J= 6.3Hz, 2H), 2.70 (t, J= 7.2Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.66-1.59 (m, 2H), 0.91 (t, J= 7.2Hz, 3H)。

- 15 実施例 7 : [3-(2-{5-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3-オキサゾール-4-イル}エトキシ)-4-メチルフェニル] 酢酸

TLC: Rf 0.47 (クロロホルム: メタノール= 9 : 1) ;

- 20 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.22 (brs, 1H), 8.10 (d, J= 8.4Hz, 2H), 7.84 (d, J= 8.4Hz, 2H), 7.00 (d, J= 7.2Hz, 1H), 6.84 (d, J= 1.2Hz, 1H), 6.68 (dd, J= 7.2Hz, 1.2Hz, 1H), 4.20 (t, J= 6.3Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.27-3.13 (m, 1H), 2.97 (t, J= 6.3Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.26 (d, J= 7.5Hz, 6H)。

- 実施例 8 : [3-(2-{5-エチル-2-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]-1, 3-チアゾール-4-イル}エトキシ)-4-メチルフェニル] 酢酸

TLC: Rf 0.54 (クロロホルム: メタノール= 8 : 1) ;

- 25 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.22 (brs, 1H), 7.01 (d, J= 7.2Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.69 (d, J= 7.2Hz, 1H), 4.12 (t, J= 6.3Hz, 2H), 3.98-3.78 (m, 2H), 3.47

(s, 2H), 3.06-2.76 (m, 4H), 2.63 (q, J= 7.2Hz, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.94-1.76 (m, 2H), 1.60-1.44 (m, 2H), 1.12 (t, J= 7.2Hz, 3H)。

実施例 9 : [3 - (2 - { 5 - イソプロピル - 2 - [4 - (トリフルオロメ
トキシ) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } エトキシ) - 4 -
5 メチルフェニル] 酢酸

TLC : Rf 0.39 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 12.23 (brs, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.48-7.45
(m, 2H), 7.00 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 4.19 (t, J =
6.3Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.95 (t, J = 6.3Hz, 2H) , 2.03 (s,
10 3H), 1.25 (d, J = 6.9Hz, 6H)。

実施例 10 : [4 - メチル - 3 - (2 - { 5 - ペンチル - 2 - [4 - (トリ
フルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } エトキシ)
フェニル] 酢酸

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 ¹H NMR (CDCl₃) : δ 8.07 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.03
(d, J = 7.5Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.74 (d, J = 7.5Hz, 1H), 5.89 (bs, 1H), 4.22 (t,
J = 6.6Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.99 (t, J = 6.6Hz, 2H) , 2.71 (t, J = 7.5Hz, 2H),
2.13 (s, 3H), 1.66 (quintet, J = 7.5Hz, 2H), 1.35 (m, 4H), 0.90 (t, J = 6.6Hz,
3H)。

20 実施例 11 : [4 - メチル - 3 - (2 - { 5 - フェニル - 2 - [4 - (トリ
フルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } エトキシ)
フェニル] 酢酸

TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

25 ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 8.25 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.4Hz, 2H),
7.85 (d, J = 7.5Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.5Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 6.97 (d, J =
7.5Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.69 (d, J = 7.5Hz, 1H), 4.35 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.48

(s, 2H), 3.30 (bs, 1H), 3.29 (t, J= 6.0Hz, 2H), 1.91 (s, 3H)。

実施例 1 2 : [3 - (2 - { 5 - メチル - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)
フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } エトキシ) フェニル] 酢酸

TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

5 ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 12.27 (brs, 1H), 8.05 (d, J= 8.4Hz, 2H), 7.81 (d, J= 8.4Hz, 2H), 7.19 (dd, J= 8.4, 7.5Hz, 1H), 6.88-6.74 (m, 3H), 4.28 (t, J= 6.6Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.14 (t, J= 6.6Hz, 2H), 2.46 (s, 3H)。

実施例 1 3 : [4 - メチル - 3 - (2 - { 5 - メチル - 2 - [4 - (トリフ
ルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } エトキシ) フ

10 エニル] 酢酸

TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 12.23 (brs, 1H), 8.05 (d, J= 7.8Hz, 2H), 7.81 (d, J= 7.8Hz, 2H), 7.01 (d, J= 7.2Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.70 (d, J= 7.2Hz, 1H), 4.27 (t, J= 6.3Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.16 (t, J= 6.3Hz, 2H), 2.46 (s, 3H),
15 2.02 (s, 3H)。

実施例 1 4 : [4 - メチル - 3 - (2 - { 5 - メチル - 2 - [4 - (トリフ
ルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } エトキシ)
フェニル] 酢酸

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

20 ^1H NMR (CDCl_3) : δ 7.98 (d, J= 9.0Hz, 2H), 7.24 (d, J= 9.0Hz, 2H), 7.04 (d, J= 8.1Hz, 1H), 6.74 (m, 2H), 4.21 (d, J= 6.3Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.98 (d, J= 6.3Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

実施例 1 5 : [3 - (2 - { 5 - イソプロピル - 2 - [4 - (トリフルオロ
メトキシ) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } エトキシ) フェ
25 ニル] 酢酸

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ 8.00 (m, 2H), 7.25 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.19 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.80 (m, 3H), 4.18 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.14 (septet, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.97 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.32 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H)。

実施例 16 : [3- (2- {5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 2
5 - [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3-オキサゾール-4-
イル} エトキシ) フェニル] 酢酸

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 12.29 (brs, 1H), 8.13 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.90 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.19 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.82-6.79 (m, 3H), 4.23-4.04 (m, 4H),
10 3.50 (s, 2H), 3.06 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H)。

実施例 17 : [3- (2- {5-プロピル-2- [4- (トリフルオロメト
キシ) フェニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル} エトキシ) フェニル]
酢酸

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ 8.00 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 3H), 6.86-6.78 (m, 3H),
15 4.21 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.97 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.68 (t, $J=7.5\text{Hz}$,
2H), 1.74 (sixtet, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 0.99 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

実施例 18 : [4-メチル-3- (2- {5-プロピル-2- [4- (トリ
フルオロメトキシ) フェニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル} エトキ
20 シ) フェニル] 酢酸

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

^1H NMR (CDCl_3) : δ 8.00 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.05 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H),
6.77 (s, 1H), 6.75 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.23 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.58 (s, 2H),
2.99 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.69 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.71 (sixtet, $J=$
25 7.2Hz, 2H), 0.99 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

実施例 19 : [3- (2- {5-ブチル-2- [4- (トリフルオロメトキシ)

シ) フェニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル} エトキシ) フェニル]
酢酸

TLC: Rf 0.31 (クロロホルム: メタノール= 9 : 1) ;

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.00 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 6.86-6.78 (m, 3H),
5 4.21 (t, J= 6.6Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.97 (t, J= 6.6Hz, 2H), 2.70 (t, J= 7.5Hz,
2H), 1.66 (quintet, J= 7.5Hz, 2H), 1.40 (s, 2H), 0.95 (t, J= 7.5Hz, 3H)。

実施例 20 : [3- (2- {5-ブチル-2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル} エトキシ) - 4-メチ
10 ルフェニル] 酢酸

TLC: Rf 0.35 (クロロホルム: メタノール= 9 : 1) ;

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.93 (d, J= 8.7Hz, 2H), 7.17 (d, J= 8.7Hz, 2H), 6.89
(d, J= 7.5Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (d, J= 7.5Hz, 1H), 4.54 (bs, 1H), 4.11 (t,
J= 6.3Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.88 (t, J= 6.3Hz, 2H), 2.66 (t, J= 7.2Hz, 2H),
15 2.06 (s, 3H), 1.60 (quintet, J= 7.2Hz, 2H), 1.36 (s, 2H), 0.92
(t, J= 7.2Hz, 3H)。

実施例 21 : [4-エチル-3- (2- {5-メチル-2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル} エトキシ)
フェニル] 酢酸

20 TLC: Rf 0.41 (クロロホルム: メタノール= 8 : 1) ;

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.24 (brs, 1H), 8.09 (d, J= 8.1Hz, 2H), 7.84 (d,
J= 8.1Hz, 2H), 7.00 (d, J= 7.5Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.72 (d, J= 7.5Hz, 1H),
4.19 (t, J= 6.3Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.96 (t, J= 6.3Hz, 2H), 2.44 (q, J= 7.5Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.98 (t, J= 7.5Hz, 3H)。

25 実施例 22 : (3- {2- [2- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジ
オキソール-5-イル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]

エトキシ}-4-メチルフェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.31 (クロロホルム: メタノール=9:1) ;

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, J= 8.4Hz, 1H), 7.51 (d, J= 8.4Hz, 1H), 7.00 (d, J= 7.5Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.69 (d, J= 7.5Hz, 1H),
5 4.16 (t, J= 6.3Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.92 (t, J= 6.3Hz, 2H), 2.34 (s, 3H),
2.04 (s, 3H)。

実施例 23: (3-{2-[2-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジ
オキソール-5-イル)-5-プロピル-1, 3-オキサゾール-4-イル]
エトキシ}フェニル) 酢酸

10 TLC: Rf 0.30 (クロロホルム: メタノール=9:1) ;

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.85 (s, 1H), 7.77 (dd, J= 8.1, 0.9Hz, 1H), 7.51
(dd, J= 8.1, 0.9Hz, 1H), 7.18 (dd, J= 7.5, 7.5Hz, 1H), 6.79 (m, 3H), 4.18 (t,
J= 6.6Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.92 (t, J= 6.6Hz, 2H), 2.69 (t, J= 7.2Hz, 2H),
1.65 (sxtet, J= 7.2Hz, 2H), 0.93 (t, J= 7.2Hz, 3H)。

15 実施例 24: (3-{2-[2-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジ
オキソール-5-イル)-5-プロピル-1, 3-オキサゾール-4-イル]
エトキシ}-4-メチルフェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.33 (クロロホルム: メタノール=9:1) ;

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.84 (d, J= 1.5Hz, 1H), 7.77 (dd, J= 8.4, 1.5Hz,
20 1H), 7.51 (d, J= 8.4Hz, 1H), 7.01 (d, J= 7.5Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.70 (d, J= 7.5Hz, 1H), 4.19 (t, J= 6.3Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.94 (t, J= 6.3Hz, 2H),
2.68 (t, J= 7.2Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.64 (sxtet, J= 7.2Hz, 2H), 0.92 (t, J= 7.2Hz, 3H)。

25 実施例 25: (3-{2-[2-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジ
オキソール-5-イル)-5-イソプロピル-1, 3-オキサゾール-4-
イル] エトキシ}フェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 7.87 (d, J = 0.9Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 0.9Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.8, 7.8Hz, 1H), 6.79 (m, 3H), 4.17 (t, J = 6.6Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.18 (septet, J = 6.9Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.6Hz, 2H), 1.27 (d, J = 6.9Hz, 2H)。

実施例 26 : (3 - {2 - [2 - (2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジ
オキソール - 5 - イル) - 5 - イソプロピル - 1, 3 - オキサゾール - 4 -
イル] エトキシ} - 4 - メチルフェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 7.87 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 1.8Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.69 (d, J = 7.5Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.18 (septet, J = 6.9Hz, 1H), 2.95 (t, J = 6.3Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.9Hz, 6H)。

実施例 27 : (3 - {2 - [2 - (2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジ
オキソール - 5 - イル) - 5 - エチル - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル]
エトキシ} - 4 - メチルフェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム ; メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 7.86 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 1.8Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.69 (d, J = 7.5Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.94 (t, J = 6.3Hz, 2H), 2.73 (q, J = 7.5Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.5Hz, 3H)。

実施例 28 : 4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン 塩酸塩

4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (9.33g) のメタノール (80mL) 溶
液に、アルゴン雰囲気下、濃塩酸 (16mL) および酸化第二白金 (510mg) を
加え、水素加圧下、室温で3日間攪拌した。反応混合物をセライト (商品名)
でろ過し、ろ液を濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、

酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液に4 N塩化水素／酢酸エチル溶液(50mL)を加えた後、濃縮することにより、下記の物性値を有する標題化合物(13.0g)を得た。

- 5 TLC: Rf 0.13 (クロロホルム: メタノール= 10 : 1) ;
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.72 (dd, J= 13.0, 4.0Hz, 1H), 1.81 (dd, J= 13.0, 4.0Hz, 1H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.41-2.80 (m, 1H), 3.06 (dt, J= 13.0, 3.0Hz, 2H), 3.40-3.60 (m, 2H)。

実施例 29: 4-(トリフルオロメチル)-1-ピペリジンカルボチオアミ

10 ド

実施例 28で製造した化合物(3.80g)のテトラヒドロフラン(25mL)懸濁液に、トリエチルアミン(2.9mL)およびチオカルボジイミダゾール(3.80g)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、
 15 褐色油状物を得た。この油状物のエタノール(30mL)およびテトラヒドロフラン(15mL)の混合溶液を氷水で冷却し、アンモニアガスをバブリングして飽和させた後、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた黄色固体をジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、下記の物性値を有する標題化合物(2.19g)を得た。

- 20 TLC: Rf 0.47 (クロロホルム: メタノール= 10 : 1) ;
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.76-1.61 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 2.44-2.24 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 2H), 4.65 (brd, J= 13.0Hz, 2H), 5.83 (brs, 2H)。

実施例 30: メチル {5-メチルー2-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]-1, 3-チアゾール-4-イル} アセタート

- 25 実施例 29で製造した化合物(2.18g)のエタノール(10mL)溶液に、メチル 4-ブロモ-3-オキソペンタノアート(2.37g)を加えて、室温で一

晩攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１→２：１）で精製し、下記の物性値を有する標題化合物（２.８６ｇ）を得た。

TLC：Rf 0.51（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）；

¹H NMR (CDCl₃)：δ 1.67 (dq, J= 5.0, 13.0Hz, 2H), 1.93 (brd, J= 13.0Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.31-2.11 (m, 1H), 2.89 (dt, J= 2.5, 13.0Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.00 (brd, J= 13.0Hz, 2H)。

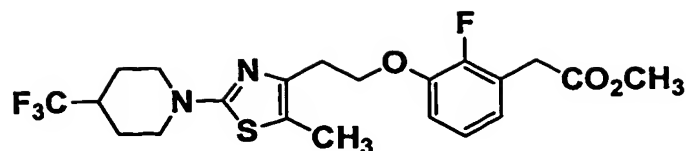
10 実施例 3 1：２－{５－メチルー２－[４－(トリフルオロメチル)ピペリジン－１－イル]－１，３－チアゾール－４－イル}エタノール

水素化リチウムアルミニウム（３３６ｍｇ）の無水テトラヒドロフラン（３５ｍＬ）溶液を氷水で冷却し、実施例 3 0 で製造した化合物（２.８５ｇ）の無水テトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液を滴下し、室温で１５分間攪拌した。反応混合物を氷水で冷却しながら、飽和硫酸ナトリウム水溶液（１.８ｍＬ）を滴下し、室温で１時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテル（２０ｍＬ）を加え、攪拌した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、セライトでろ過した。ろ液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物（２.４６ｇ）を得た。

TLC：Rf 0.24（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）；

20 ¹H NMR (CDCl₃)：δ 1.68 (dq, J= 4.5, 13.0Hz, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.33-2.13 (m, 1H), 2.67 (t, J= 5.5Hz, 2H), 2.92 (dt, J= 3.0, 13.0Hz, 2H), 3.85 (t, J= 5.5Hz, 2H), 3.98 (brd, J= 13.2Hz, 2H), 4.29 (br, 1H)。

25 実施例 3 2：メチル[２－フルオロ－３－(２－{５－メチルー２－[４－(トリフルオロメチル)ピペリジン－１－イル]－１，３－チアゾール－４－イル}エトキシ)フェニル]アセタート

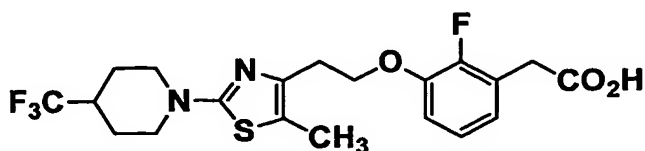


実施例 3 1 で製造した化合物 (227mg)、メチル (2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル) アセタート (184mg) およびトリフェニルホスフィン (262mg) の無水ジクロロメタン (5mL) 溶液に、アルゴン気流下、室温で
5 アゾジカルボン酸ジエチル (435mg) を滴下し、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1→7：3) で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (306mg) を得た。

TLC: Rf 0.64 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

10 ¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.68 (qd, J= 12.7, 4.4Hz, 2H), 1.94 (d, J= 12.7Hz, 2H), 2.13-2.28 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.89 (td, J= 12.7, 2.7Hz, 2H), 2.98 (t, J= 6.9Hz, 2H), 3.65-3.68 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.01 (d, J= 12.7Hz, 2H), 4.25 (t, J= 6.9Hz, 2H), 6.74-6.83 (m, 1H), 6.85-7.02 (m, 2H)。

実施例 33: [2-フルオロ-3-(2-{5-メチル-2-[4-(トリ
15 フルオロメチル) ピペリジン-1-イル]-1, 3-チアゾール-4-イル}
エトキシ) フェニル] 酢酸



実施例 3 2 で製造した化合物 (306mg) のメタノール (5mL) およびテトラヒドロフラン (5mL) の混合溶液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.00mL) を室温で加えて、2 時間攪拌した。反応混合物を 2 N 塩酸で pH 4 に調製し、水で希釈後、得られた結晶をろ別した。結晶を水で洗浄後、乾燥し、下記の物性値を有する標題化合物 (226mg) を得た。

TLC : R_f 0.60 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1.47 (qd, J= 12.7, 4.4Hz, 2H), 1.86 (d, J= 11.5Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.47-2.63 (m, 1H), 2.86 (t, J= 6.7Hz, 2H), 2.94 (dt, J= 12.7, 2.7Hz, 2H), 3.57 (d, J= 1.5Hz, 2H), 3.86 (d, J= 12.7Hz, 2H),
5 4.20 (t, J= 6.7Hz, 2H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.97-7.09 (m, 2H), 12.20-12.70 (brs, 1H)。

実施例 3 4 ~ 実施例 3 4 (1 5)

実施例 3 1 で製造した化合物またはその代わりに相当するアルコール誘導体、およびメチル (2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル) アセタートまたはその代わりに相当するアルコール誘導体を用いて、実施例 3 2 → 実施例
10 3 3 と同様の操作に付し、以下の本発明化合物を得た。

実施例 3 4 : (3- {2- [2- (1, 1'-ビフェニル-4-イル) -5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} -4-メチルフェニル) 酢酸

15 TLC : R_f 0.57 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 2.06 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.94 (t, J= 6.23Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 4.19 (t, J= 6.23Hz, 2H), 6.71 (d, J= 7.57Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.02 (d, J= 7.57Hz, 1H), 7.38 (t, J= 7.57Hz, 1H), 7.47 (t, J= 7.57Hz, 2H), 7.70 (d, J= 7.57Hz, 2H), 7.78 (d, J= 8.30Hz, 2H), 7.98 (d, J= 8.30Hz, 2H),
20 12.25 (s, 1H)。

実施例 3 4 (1) : (4-メチル-3- {2- [5-メチル-2- (4-フェニルピペリジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} フェニル) 酢酸

TLC : R_f 0.65 (メタノール : ジクロロメタン = 1 : 9) ;

25 ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 12.23 (brs, 1H), 7.34-7.13 (m, 5H), 7.02 (d, J= 7.5Hz, 1H), 6.82 (d, J= 1.2Hz, 1H), 6.79 (dd, J= 7.5, 1.2Hz, 1H), 4.12 (t, J=

6.3Hz, 2H), 3.96-3.83(m, 2H), 3.48(s, 2H), 2.99(dt, J= 12.3, 2.7Hz, 2H),
2.86(t, J= 6.3Hz, 2H), 2.78-2.62(m, 1H), 2.20(s, 3H), 2.05(s, 3H),
1.87-1.76(m, 2H), 1.67(dq, J= 12.3, 3.9Hz, 2H)。

実施例 3 4 (2) : (3- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5-メチ
5 ル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} -4-メチルフェニル)
酢酸

TLC: Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 2.04 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.93 (t, J= 6.3Hz, 2H),
3.48 (s, 2H), 4.17 (t, J= 6.3Hz, 2H), 6.70 (dd, J= 7.5, 1.5Hz, 1H), 6.84 (d, J=
10 1.5Hz, 1H), 7.01 (dd, J= 7.5, 0.7Hz, 1H), 7.54 (d, J= 9.0Hz, 2H), 7.90 (d, J=
9.0Hz, 2H), 12.22 (s, 1H)。

実施例 3 4 (3) : (2-フルオロ-3- {2- [5-メチル-2- (4-
フェニルピペリジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-4-イル] エトキ
シ} フェニル) 酢酸

15 TLC: Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1.67 (qd, J= 12.3, 4.2Hz, 2H), 1.81 (t, J= 12.3Hz,
2H), 2.20 (s, 3H), 2.71 (tt, J= 8.4, 3.6Hz, 1H), 2.87 (t, J= 6.6Hz, 2H), 3.00
(td, J= 12.3, 2.1Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.90 (d, J= 12.3Hz, 2H), 4.21 (t, J=
6.6Hz, 2H), 6.73-6.89 (m, 1H), 6.93-7.13 (m, 2H), 7.13-7.35 (m, 5H), 12.37
20 (s, 1H)。

実施例 3 4 (4) : (3- {2- [5-メチル-2- (4-フェニルピペラ
ジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} フェニル)
酢酸

TLC: Rf 0.54 (メタノール : ジクロロメタン = 1 : 9) ;

25 ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 12.25(brs, 1H), 7.28-7.13(m, 3H), 6.96(d, J=
9.0Hz, 2H), 6.86-6.75(m, 4H), 4.14(t, J= 6.9Hz, 2H), 3.51(s, 2H),

3.48-3.39(m, 4H), 3.26-3.15(m, 4H), 2.86(t, J= 6.9Hz, 2H), 2.21(s, 3H)。

実施例 3 4 (5) : [3 - (2 - {2 - [4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジーン - 1 - イル] - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル} エトキシ) フェニル] 酢酸

5 TLC : Rf 0.51 (メタノール : ジクロロメタン = 1 : 9) ;

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 12.25(brs, 1H), 7.24(d, J= 9.0Hz, 2H), 7.19(t, J= 8.1Hz, 1H), 6.97(d, J= 9.0Hz, 2H), 6.84-6.75(m, 3H), 4.14(t, J= 6.9Hz, 2H), 3.51(s, 2H), 3.48-3.39(m, 4H), 3.27-3.15(m, 4H), 2.86(t, J= 6.9Hz, 2H), 2.21(s, 3H)。

10 実施例 3 4 (6) : [3 - (2 - {5 - メチル - 2 - [4 - (4 - メチルフェニル) ピペラジーン - 1 - イル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル} エトキシ) フェニル] 酢酸

TLC : Rf 0.48 (メタノール : ジクロロメタン = 1 : 9) ;

15 ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 12.26(brs, 1H), 7.18(t, J= 8.1Hz, 1H), 7.04(d, J= 8.4Hz, 2H), 6.86(d, J= 8.4Hz, 2H), 6.84-6.75(m, 3H), 4.14(t, J= 6.9Hz, 2H), 3.51(s, 2H), 3.48-3.38(m, 4H), 3.21-3.08(m, 4H), 2.86(t, J= 6.9Hz, 2H), 2.21(s, 3H), 2.20(s, 3H)。

20 実施例 3 4 (7) : (3 - {2 - [2 - (1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] エトキシ} - 2 - フルオロフェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 2.23 (s, 3H), 2.91 (t, J= 6.6Hz, 2H), 3.58 (d, J= 0.9Hz, 2H), 4.24 (t, J= 6.6Hz, 2H), 4.66 (s, 4H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.98-7.10 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 12.41 (brs, 1H)。

25 実施例 3 4 (8) : [3 - (2 - {2 - [4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジーン - 1 - イル] - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル} エトキシ

シ) -2-フルオロフェニル] 酢酸

TLC: Rf 0.56 (メタノール: ジクロロメタン=1:9);

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.41(bris, 1H), 7.24(d, J= 9.0Hz, 2H),
7.09-6.92(m, 4H), 6.88-6.78(m, 1H), 4.21(t, J= 6.6Hz, 2H), 3.57(d, J=
5 1.5Hz, 2H), 3.48-3.37(m, 4H), 3.28-3.16(m, 4H), 2.88(t, J= 6.6Hz, 2H),
2.21(s, 3H)。

実施例 3 4 (9): [3-(2-{2-[4-(4-クロロフェニル) ピペ
ラジン-1-イル]-5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル} エトキ
シ)-4-メチルフェニル] 酢酸

10 TLC: Rf 0.48 (メタノール: ジクロロメタン=1:9);

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.21(bris, 1H), 7.24(d, J= 9.0Hz, 2H), 7.01(d,
J= 7.5Hz, 1H), 6.97(d, J= 9.0Hz, 2H), 6.81-6.78(d, J= 1.2Hz, 1H), 6.69(dd,
J= 7.5, 1.2Hz, 1H), 4.13(t, J= 6.6Hz, 2H), 3.48(s, 2H), 3.46-3.37(m, 4H),
3.26-3.15(m, 4H), 2.87(t, J= 6.6Hz, 2H), 2.21(s, 3H), 2.05(s, 3H)。

15 実施例 3 4 (10): [3-(2-{2-[4-(4-クロロフェニル) ピ
ペリジン-1-イル]-5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル} エト
キシ)-4-メチルフェニル] 酢酸

TLC: Rf 0.40 (クロロホルム: メタノール=9:1);

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.55-1.64 (m, J= 12.5, 4.0Hz, 1H), 1.68 (dd, J=
20 12.5, 4.0Hz, 1H), 1.74-1.87 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.73 (tt, J=
12.5, 3.5Hz, 1H), 2.85 (t, J= 6.5Hz, 2H), 2.99 (dt, J= 12.5, 2.5Hz, 2H), 3.48
(s, 2H), 3.89 (brd, J= 12.5Hz, 2H), 4.12 (t, J= 6.5Hz, 2H), 6.69 (dd, J= 7.0,
1.1Hz, 1H), 6.82 (d, J= 1.1Hz, 1H), 7.02 (d, J= 7.5Hz, 1H), 7.27 (d, J=
8.5Hz, 2H), 7.34 (d, J= 8.5Hz, 2H), 12.20 (bris, 1H)。

25 実施例 3 4 (11): (3-{2-[2-(3, 4-ジヒドロ-1H-イソ
キノリン-2-イル)-5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エト

キシ} - 4 - メチルフェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.55 (メタノール : ジクロロメタン = 1 : 9) ;

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 12.20(brs, 1H), 7.26-7.12(m, 4H), 7.02(d, J= 7.5Hz, 1H), 6.82(d, J= 1.5Hz, 1H), 6.69(dd, J= 7.5, 1.5Hz, 1H), 4.51(s, 2H),
5 4.14(t, J= 6.6Hz, 2H), 3.61(t, J= 6.0Hz, 2H), 3.48(s, 2H), 2.95-2.82(m, 4H),
2.22(s, 3H), 2.05(s, 3H)。

実施例 3 4 (1 2) : (4 - メチル - 3 - { 2 - [5 - メチル - 2 - (4 -
フェニル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - 1, 3 - チア
ゾール - 4 - イル] エトキシ} フェニル) 酢酸

10 TLC : Rf 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.15 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.61-2.68 (m, 2H), 2.98 (t,
J= 6.6Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.68 (t, J= 5.8Hz, 2H), 4.02-4.07 (m, 2H), 4.20
(t, J= 6.6Hz, 2H), 6.06-6.11 (m, 1H), 6.72-6.79 (m, 2H), 7.05 (d, J= 7.5Hz,
1H), 7.21-7.43 (m, 5H)。

15 実施例 3 4 (1 3) : [3 - (2 - { 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル)
ピペリジン - 1 - イル] - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル} エ
トキシ) - 4 - メチルフェニル] 酢酸

TLC : Rf 0.38 (メタノール : ジクロロメタン = 1 : 9) ;

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 12.21(brs, 1H), 7.27(dd, J= 8.7, 5.7Hz, 2H),
20 7.10(t, J= 8.7Hz, 2H), 7.02(d, J= 7.5Hz, 1H), 6.82(d, J= 1.2Hz, 1H), 6.70(dd,
J= 7.5, 1.2Hz, 1H), 4.12(t, J= 6.6Hz, 2H), 3.96-3.82(m, 2H), 3.48(s, 2H),
2.98(t, J= dt, 12.3, 2.4Hz, 2H), 2.86(t, J= 6.6Hz, 2H), 2.72(tt, J= 12.3,
3.3Hz, 1H), 2.20(s, 3H), 2.05(s, 3H), 1.87-1.73(m, 2H), 1.64(dq, J= 12.3,
4.2Hz, 2H)。

25 実施例 3 4 (1 4) : (4 - メチル - 3 - { 2 - [5 - メチル - 2 - (4 -
フェニルピペラジン - 1 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] エトキ

シ} フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.54 (クロロホルム: メタノール= 9 : 1) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.14 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.96 (t, J= 6.6Hz, 2H),
3.21-3.27 (m, 4H), 3.49-3.58 (m, 6H), 4.17 (t, J= 6.6Hz, 2H), 6.72-6.76 (m,
5 2H), 6.86-6.97 (m, 3H), 7.04 (dd, J= 8.1, 0.7Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H)。

実施例 34 (15) : {4-メチル-3-[2-(5-メチル-2-{4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}-1, 3-チアゾール-4-イル)エトキシ]フェニル} 酢酸

TLC: Rf 0.47 (メタノール: ジクロロメタン= 1 : 9) ;

10 ¹H NMR (CDCl₃) : δ 8.44-8.38(m, 1H), 7.65(dd, J= 9.0, 2.4Hz, 1H),
7.04(d, J= 7.2Hz, 1H), 6.80-6.71(m, 2H), 6.65(d, J= 9.0Hz, 1H), 4.19(t, J=
6.6Hz, 2H), 3.79-3.69(m, 4H), 3.57(s, 2H), 3.54-3.46(m, 4H), 2.96(t, J=
6.6Hz, 2H), 2.27(s, 3H), 2.14(s, 3H)。

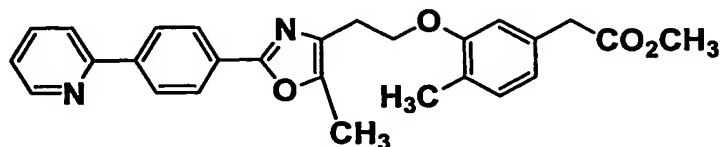
実施例 35 : メチル (3-{2-[2-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル]エトキシ}-4-メチルフェニル)
15 アセタート

実施例 30 で製造した化合物の代わりにメチル [2-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] アセタート、および
メチル (2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル) アセタートの代わりにメ
20 チル (3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル) アセタートを用いて、実施例
31 → 実施例 32 と同様の操作に付し、下記物性値を有する標題化合物を得
た。

TLC: Rf 0.48 (酢酸エチル: ヘキサン= 1 : 2) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.15 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.98 (t, J= 6.3Hz, 2H),
25 3.56 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.23 (t, J= 6.3Hz, 2H), 6.78-6.71 (m, 2H), 7.05 (d,
J= 7.8Hz, 1H), 7.56 (d, J= 8.7Hz, 2H), 7.84 (d, J= 8.7Hz, 2H)。

実施例 36 : メチル [4-メチル-3-(2-{5-メチル-2-[4-(ピリジン-2-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-4-イル}エトキシ)フェニル]アセタート



- 5 実施例 35 で製造した化合物 (300mg)、トリ n-ブチル (2-ピリジル) スズ (273mg)、塩化リチウム (85mg) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (39mg) のジオキサン (3mL) 溶液をアルゴン気流下、115℃で5時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸
- 10 マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (240mg) を得た。

TLC : Rf 0.09 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

- 15 実施例 37 : メチル [3-(2-{2-[4-(フラン-3-イル)フェニル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}エトキシ)-4-メチルフェニル]アセタート



- 20 実施例 35 で製造した化合物 (300mg)、3-フリルボラン酸 (97mg)、炭酸ナトリウム (92mg) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (39mg) のジメトキシエタン (6mL) および水 (2mL) の混合溶液を 90℃で2時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1→4：1）で精製し、下記の物性値を有する標題化合物（260mg）を得た。

- 5 TLC：Rf 0.24（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）。

実施例 38～実施例 38（1）

実施例 32 で製造した化合物の代わりに実施例 36 および実施例 37 で製造した化合物を用いて、実施例 33 と同様の操作に付し、以下の本発明化合物を得た。

- 10 実施例 38：[4-メチル-3-（2-（5-メチル-2-[4-（ピリジン-2-イル）フェニル]-1,3-オキサゾール-4-イル）エトキシ）フェニル] 酢酸

TLC：Rf 0.38（クロロホルム：メタノール＝9：1）；

- 15 ¹H NMR (DMSO-d₆)：δ 2.05 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.95 (t, J= 6.32Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.18 (t, J= 6.32Hz, 2H), 6.69 (d, J= 7.51Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.01 (d, J= 7.51Hz, 1H), 7.38 (ddd, J= 7.50, 4.76, 1.10Hz, 1H), 7.90 (ddd, J= 8.06, 7.50, 1.74Hz, 1H), 8.01 (d, J= 8.24Hz, 2H), 8.01-8.05 (m, 1H), 8.22 (d, J= 8.24Hz, 2H), 8.68 (ddd, J= 4.76, 1.74, 0.91Hz, 1H)。

- 20 実施例 38（1）：[3-（2-（2-[4-（フラン-3-イル）フェニル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル）エトキシ）-4-メチルフェニル] 酢酸

TLC：Rf 0.33（クロロホルム：メタノール＝9：1）；

- 25 ¹H NMR (DMSO-d₆)：δ 2.06 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.93 (t, J= 6.32Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 4.17 (t, J= 6.32Hz, 2H), 6.70 (d, J= 7.51Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.02 (d, J= 7.51Hz, 1H), 7.01-7.02 (m, 1H), 7.73 (d, J= 8.24Hz, 2H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.90 (d, J= 8.24Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 12.25 (brs, 1H)。

実施例 39～実施例 39 (8)

実施例 35 で製造した化合物またはその代わりに相当する誘導体、および 3-フリルボラン酸の代わりに相当するボラン酸を用いて、実施例 37→実施例 33 と同様の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

- 5 実施例 39 : (3- {2- [2- (4'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル) -5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} -4-メチルフェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.54 (メタノール : ジクロロメタン = 1 : 9) ;

- ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 12.24(brs, 1H), 7.97(d, J= 8.4Hz, 2H), 7.77(d, J= 8.4Hz, 2H), 7.76(dd, J= 8.7, 5.7Hz, 2H), 7.30(t, J= 8.7Hz, 2H), 7.02(d, J= 7.5Hz, 1H), 6.85(d, J= 1.2Hz, 1H), 6.70(dd, J= 7.5, 1.2Hz, 1H), 4.18(t, J= 6.3Hz, 2H), 3.49(s, 2H), 2.94(t, J= 6.3Hz, 2H), 2.35(s, 3H), 2.05(s, 3H)。

- 15 実施例 39 (1) : (3- {2- [2- (3'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル) -5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル] エトキシ} -4-メチルフェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.54 (メタノール : ジクロロメタン = 1 : 9) ;

- ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 12.25(brs, 1H), 7.98(d, J= 8.7Hz, 2H), 7.83(d, J= 8.7Hz, 2H), 7.62-7.44(m, 3H), 7.26-7.17(m, 1H), 7.02(d, J= 7.8Hz, 1H), 6.85(d, J= 1.2Hz, 1H), 6.70(dd, J= 7.8, 1.2Hz, 1H), 4.18(t, J= 6.3Hz, 2H), 3.49(s, 2H), 2.94(t, J= 6.3Hz, 2H), 2.36(s, 3H), 2.06(s, 3H)。

実施例 39 (2) : [4-メチル-3- (2- {5-メチル-2- [4- (チオフェン-2-イル) フェニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル} エトキシ) フェニル] 酢酸

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 25 ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 2.05 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.93 (t, J= 6.32Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 4.17 (t, J= 6.32Hz, 2H), 6.70 (dd, J= 7.51, 1.28Hz, 1H),

6.85 (dd, J= 1.28, 0.73Hz, 1H), 7.01 (dd, J= 7.51, 0.73Hz, 1H), 7.16 (dd, J= 4.94, 3.66Hz, 1H), 7.60 (dd, J= 4.94, 1.10Hz, 1H), 7.61 (dd, J= 3.66, 1.10Hz, 1H), 7.77 (d, J= 8.60Hz, 2H), 7.92 (d, J= 8.60Hz, 2H)。

実施例 39 (3) : [4-メチル-3-(2-{5-メチル-2-[4-(チ
5 オフェン-3-イル)フェニル]-1, 3-オキサゾール-4-イル}エトキシ)フェニル]酢酸

TLC: Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 2.06 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.94 (t, J= 6.32Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.18 (t, J= 6.32Hz, 2H), 6.70 (dd, J= 7.51, 0.92Hz, 1H),
10 6.85 (d, J= 0.92Hz, 1H), 7.02 (d, J= 7.51Hz, 1H), 7.61 (dd, J= 5.13, 1.46Hz, 1H), 7.66 (dd, J= 5.13, 2.93Hz, 1H), 7.84 (d, J= 8.61Hz, 2H), 7.93 (d, J= 8.61Hz, 2H), 7.99 (dd, J= 2.93, 1.46Hz, 1H)。

実施例 39 (4) : [3-(2-{2-[4-(フラン-2-イル)フェニル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル}エトキシ)-4-メ
15 チルフェニル]酢酸

TLC: Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 2.05 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.93 (t, J= 6.32Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.18 (t, J= 6.32Hz, 2H), 6.62 (dd, J= 3.48, 1.83Hz, 1H),
20 6.70 (dd, J= 7.69, 1.10Hz, 1H), 6.85 (d, J= 1.10Hz, 1H), 7.02 (d, J= 7.69Hz, 1H), 7.06 (d, J= 3.48Hz, 1H), 7.80 (d, J= 8.60Hz, 2H), 7.79 (d, J= 1.83Hz, 1H), 7.94 (d, J= 8.60Hz, 2H), 12.24 (brs, 1H)。

実施例 39 (5) : [3-(2-{2-[4-(フラン-2-イル)フェニル]-5-イソプロピル-1, 3-オキサゾール-4-イル}エトキシ)-4-メチルフェニル]酢酸

25 TLC: Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.33 (d, J= 6.96Hz, 6H), 2.13-2.18 (m, 3H), 3.02 (t,

J= 6.50Hz, 2H), 3.15 (septet, J= 6.96Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 4.24 (t, J= 6.50Hz, 2H), 6.49 (dd, J= 3.30, 1.83Hz, 1H), 6.72 (d, J= 3.30Hz, 1H), 6.76 (d, J= 7.51Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.05 (d, J= 7.51Hz, 1H), 7.49 (d, J= 1.83Hz, 1H), 7.71 (d, J= 8.42Hz, 2H), 7.98 (d, J= 8.42Hz, 2H)。

- 5 実施例 39 (6) : [3 - (2 - {5 - イソプロピル - 2 - [4 - (チオフェン - 2 - イル) フェニル] - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル} エトキシ) - 4 - メチルフェニル] 酢酸

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 ¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.33 (d, J= 7.0Hz, 6H) 2.16 (s, 3H) 3.02 (t, J= 6.6Hz, 2H) 3.15 (septet, J= 7.0Hz, 1H) 3.58 (s, 2H) 4.24 (t, J= 6.6Hz, 2H) 6.74-6.78 (m, 2H) 7.05 (d, J= 7.5Hz, 1H) 7.09 (dd, J= 4.8, 3.3Hz, 1H) 7.31 (dd, J= 4.8, 1.2Hz, 1H) 7.37 (dd, J= 3.3, 1.2Hz, 1H) 7.65 (d, J= 8.7Hz, 2H) 7.97 (d, J= 8.7Hz, 2H)。

- 15 実施例 39 (7) : (3 - {2 - [5 - イソプロピル - 2 - (4' - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ} - 4 - メチルフェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 20 ¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.32 (d, J= 6.9Hz, 6H) 2.16 (s, 3H) 3.02 (t, J= 6.5Hz, 2H) 3.15 (septet, J= 6.9Hz, 1H) 3.58 (s, 2H) 3.85 (s, 3H) 4.24 (t, J= 6.5Hz, 2H) 6.74-6.78 (m, 2H) 6.98 (d, J= 6.9Hz, 2H) 7.04 (d, J= 7.5Hz, 1H) 7.56 (d, J= 6.9Hz, 2H) 7.60 (d, J= 8.7Hz, 2H) 8.01 (d, J= 8.7Hz, 2H)。

- 25 実施例 39 (8) : (3 - {2 - [5 - イソプロピル - 2 - (4' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ} - 4 - メチルフェニル) 酢酸

- TLC : Rf 0.61 (メタノール : ジクロロメタン = 1 : 9) ;

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 12.23(brs, 1H), 7.97(d, J= 8.4Hz, 2H), 7.76(d,

J= 8.4Hz, 2H), 7.61(d, J= 7.8Hz, 2H), 7.28(d, J= 7.8Hz, 2H), 7.01(d, J= 7.5Hz, 1H), 6.87(d, J= 1.2Hz, 1H), 6.70(dd, J= 7.5, 1.2Hz, 1H), 4.21(t, J= 6.3Hz, 2H), 3.49(s, 2H), 3.19(septet, J= 7.2Hz, 1H), 2.97(t, J= 6.3Hz, 2H), 2.34(s, 3H), 2.06(s, 3H), 1.27(d, J= 7.2Hz, 6H)。

5 [生物学的実施例]

一般式 (I) で示される本発明化合物が、PPARアゴニスト活性を有することは以下の実験で証明された。

PPARアゴニスト活性の測定：

(1) ヒトPPARを用いたルシフェラーゼアッセイの材料の調製

- 10 本発明の測定法は以下の如く本発明化合物を評価するために測定精度の向上および測定感度の改良を加えたものである。

- すなわち、チミジンキナーゼ (TK) プロモーター支配下にルシフェラーゼ遺伝子が発現するベクターを作成する目的で、Pica Gene Basic Vector 2 (商品名、東洋インキ社、カタログ No. 309-04821) からルシフェラーゼ構造遺伝子を切り出し、TKプロモーターをもつ pTK β (クロンテック社、カタログ No. 6179-1) から、必要最小のプロモーター活性として、TKプロモーター (-105/+51) 支配下のルシフェラーゼ遺伝子発現ベクター pTK-Luc. を作成した。TKプロモーター上流に、酵母の基本転写因子である Gal4 蛋白の応答配列、UAS を 4 回繰り返したエンハンサー配列を挿入し、4 ×
- 15
- 20 UAS-TK-Luc. を構築し、レポーター遺伝子とした。以下に用いたエンハンサー配列 (配列番号 1) を示す。

配列番号 1 : Gal4 蛋白応答配列を繰り返したエンハンサー配列

5'-T (CGACGGAGTACTGTCCTCCG) × 4 AGCT-3'

- 酵母 Gal4 蛋白の DNA 結合領域のカルボキシル末端に、核内受容体ヒト PPAR α 、 γ または δ のリガンド結合領域を融合させた、キメラ受容体蛋白を発現するベクターを以下のように作成した。すなわち、Pica Gene Basic
- 25

Vector 2 (商品名、東洋インキ社、カタログ No. 309-04821) を基本発現ベクターとして、プロモーター・エンハンサー領域はそのままに、構造遺伝子をキメラ受容体蛋白のそれに交換した。

Gal4 蛋白のDNA結合領域、1番目から147番目までのアミノ酸配列をコードするDNA下流に、ヒトPPAR α 、 γ または δ のリガンド結合領域をコードするDNAが、フレームが合うように融合して、PicaGene Basic Vector 2 のプロモーター・エンハンサー領域下流に挿入した。この際、発現したキメラ蛋白が核内に局在すべく、ヒトPPAR α 、 γ または δ のリガンド結合領域のアミノ末端には、SV40 T-antigen 由来の核移行シグナル、Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly (配列番号2) を配し、一方、カルボキシ末端には発現蛋白質の検出用にエピトープタグシーケンスとして、インフルエンザのヘマグルチニンエピトープ、Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala (配列番号3) と翻訳停止コドンとを順に配するようなDNA配列とした。

ヒトPPAR α 、 γ または δ のリガンド結合領域として用いた構造遺伝子部分は、R. Mukherjee ら (J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 51, 157 (1994) 参照)、M. E. Green ら (Gene Expr., 4, 281 (1995) 参照)、A. Elbrecht ら (Biochem. Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996) 参照または A. Schmidt ら (Mol. Endocrinol., 6, 1634 (1992) 参照) に記載された、ヒトPPARの構造比較から、

20 ヒトPPAR α リガンド結合領域: Ser¹⁶⁷-Tyr⁴⁶⁸

ヒトPPAR γ リガンド結合領域: Ser¹⁷⁶-Tyr⁴⁷⁸

ヒトPPAR δ リガンド結合領域: Ser¹³⁹-Tyr⁴⁴¹

(ヒトPPAR γ 1、ヒトPPAR γ 2では Ser²⁰⁴-Tyr⁵⁰⁶ に相当し、全く同じ塩基配列である。) をコードするDNAを使用した。また、基本転写に対する影響をモニターすべく、PPARリガンド結合領域を欠失した Gal4 蛋白のDNA結合領域、1番目から147番目までのアミノ酸配列のみをコード

するDNAを有する発現ベクターも併せて調整した。

(2) ヒトPPAR α 、 γ または δ を用いたルシフェラーゼアッセイ

宿主細胞として用いたCV-1細胞は常法に従って培養した。すなわち、
ダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) に牛胎児血清 (GIBCO BRL 社、
5 カタログ No. 26140-061) を終濃度 10% になるように添加し、さらに終濃
度 50 U/mL のペニシリンGと 50 μ g/mL の硫酸ストレプトマイシン
を加えた培地にて、5%炭酸ガス中、37°Cで培養した。

レポーター遺伝子、Gal4-PPAR 発現ベクターの両DNAを、宿主細胞内へ
導入するトランスフェクションに際し、細胞を予め 10 cm dish に 2×10
10 6 cells 播種しておき、血清を含まない培地で一回洗浄操作を施した後、同培地
10 mL を加えた。レポーター遺伝子 10 μ g、Gal4-PPAR 発現ベクター 0.5
 μ g と LipofectAMINE (商品名、GIBCO BRL 社、カタログ No. 18324-012)
50 μ L をよく混和し、上記培養 dish に添加した。37°Cで培養を5~6時
間続け、10 mL の透析牛胎児血清 (GIBCO BRL 社、カタログ No.
15 26300-061) 20%を含む培地を加えた。37°Cで一晩培養した後、細胞をト
リプシン処理によって分散させ、8000 cells/100 μ L DMEM-10%透析血清
/well の細胞密度で96穴プレートに再播種し、数時間培養し細胞が付着し
たとき、検定濃度の2倍濃度を含む本発明化合物の DMEM-10%透析血清
溶液 100 μ L を添加した。37°Cで42時間培養し、細胞を溶解させ、常
20 法に従ってルシフェラーゼ活性を測定した。

カルバサイクリン (Carbacyclin) はPPAR δ を活性化するが、30 μ M
終濃度における転写活性化度 (Fold Increase) を1としてこの値に対する相
対値として表記すると、実施例33で製造した化合物のPPAR δ 転写活性
化度は表1の通りである。

表 1

終濃度 (μ M)	転写活性化度
0.1	0.47
0.3	1.08
1.0	1.23

その結果、本発明化合物は、PPAR δ に対して優れたアゴニスト活性を示した。

血中コレステロールおよび血中脂質低下作用：

- 5 7週齢の雄性マウス (C57BL/6N Crj) に高コレステロール飼料 (5.5%ピーナツ油、1.5%コレステロール、0.5%コール酸を混合した CRF-1 固形飼料、オリエンタルバイオサービス) を6日間負荷後、絶食下ラットの体重を測定し、次の各種パラメーター濃度を測定した。測定項目は、LDL、HDL、TG値、NEFA、TC値である。TC濃度に基づいて1群5匹ずつ割り付け、他のパラメーターの平均値に偏りが生じないように群分けを行った。
- 10 翌日から6日間連続で毎日一回化合物を媒体 (0.5%メチルセルロース水溶液) に懸濁させて強制経口投与するとともに高コレステロール飼料の負荷を継続した。最終投与終了日の翌日 (投与) 開始後7日目、血中脂質 (TG、HDL、LDL、NEFA、TC値) を測定した。
- 15 媒体投与群の値を100%として相対値として表記すると、実施例33で製造した化合物のHDL上昇作用、LDL低下作用は表2の通りである。

表 2

用量 (mg/kg)	HDL上昇作用	LDL低下作用
3	150.0	82.5
10	162.7	75.7
30	157.3	72.3

その結果、本発明化合物は用量に応じてHDLを上昇させ、またLDLを低下させたので、高脂血症治療剤として有用である。

[製剤例]

本発明の実施に用いられる製剤例を以下に示す。

5 製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に10mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得た。

・ [3- (2- {5-エチル-2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル} エトキシ) -4-メチルフェニル]

10 酢酸 (100g) ;

・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) (20g) ;

・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) (10g) ;

・ 微結晶セルロース (870g) 。

製剤例 2

15 以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5mlずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル1万本を得た。

・ [3- (2- {5-エチル-2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル} エトキシ) -4-メチルフェニル]

20 酢酸 (200g) ;

・ マンニトール (2kg) ;

・ 蒸留水 (50L) 。

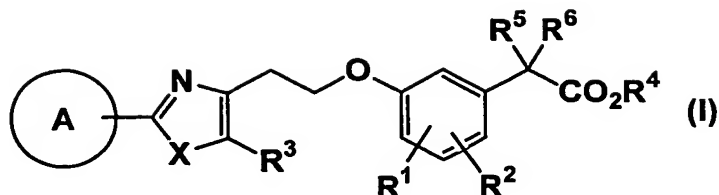
産業上の利用可能性

25 一般式 (I) で示される本発明化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグは毒性が極めて低いため、安全な医薬品として有用であ

り、またPPARアゴニストであるため、高脂血症等の予防および／または治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



- 5 (式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～8アルキル基、ハロゲン原子、C 1～4アルコキシ基、ニトロ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、トリハロメチルチオ基、シアノ基、C 1～4アルキルチオ基、または NR^7R^8 基（基中、 R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。）を表わし、 R^3 は1～3個のハロゲン
- 10 原子で置換されていてもよいC 1～8アルキル基、またはフェニル基を表わし、 R^4 は水素原子、またはC 1～8アルキル基を表わし、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立して、水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わすか、または R^5 と R^6 は隣接する炭素原子と一緒に炭素環を形成してもよく、Xは硫黄原子、酸素原子または置換基を有していてもよい窒素原子を表わし、環
- 15 Aは置換基を有していてもよい環状基を表わす。）で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ。

2. 環Aで示される置換基を有していてもよい環状基が、4-（トリフルオロメチル）フェニル基、4-（トリフルオロメトキシ）フェニル基、4-
- 20 （トリフルオロメチル）ピペリジン-1-イル基、2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル基、4-フェニルピペリジン-1-イル基、4-フェニルピペラジン-1-イル基、1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル基、4-（4-クロロフェニル）ピペラジン-1-イ

ル基、または3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル基である請求の範囲1記載の化合物。

3. 環Aで示される置換基を有していてもよい環状基が、4-(トリフル
5 オロメチル)ピペリジン-1-イル基、2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベン
ゾジオキサール-5-イル基、または3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリ
ン-2-イル基である請求の範囲2記載の化合物。

4. (1) [3-(2-{5-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)
10 ピペリジン-1-イル]-1, 3-チアゾール-4-イル}エトキシ)フェ
ニル]酢酸、(2) [3-(2-{5-イソプロピル-2-[4-(トリフ
ルオロメチル)フェニル]-1, 3-オキサゾール-4-イル}エトキシ)
-4-メチルフェニル]酢酸、(3) [3-(2-{5-エチル-2-[4-
- (トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]-1, 3-チアゾール-
15 4-イル}エトキシ)-4-メチルフェニル]酢酸、(4) [3-(2-{5-
イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1, 3-
オキサゾール-4-イル}エトキシ)-4-メチルフェニル]酢酸、(5)
(3-{2-[2-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-
5-イル)-5-イソプロピル-1, 3-オキサゾール-4-イル]エトキ
20 シ}-4-メチルフェニル)酢酸、(6) [3-(2-{5-エチル-2-
[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1, 3-オキサゾール-4-
イル}エトキシ)-4-メチルフェニル]酢酸、(7) (3-{2-[2-
(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)-5-メ
チル-1, 3-オキサゾール-4-イル]エトキシ}-4-メチルフェニル)
25 酢酸、(8) [2-フルオロ-3-(2-{5-メチル-2-[4-(トリ
フルオロメチル)ピペリジン-1-イル]-1, 3-チアゾール-4-イル}

エトキシ) フェニル] 酢酸、(9) (2-フルオロ-3-{2-[5-メチル-2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} フェニル) 酢酸、(10) (3-{2-[5-メチル-2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ} フェニル) 酢酸、(11) (3-{2-[2-(1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ}-2-フルオロフェニル) 酢酸、(12) [3-(2-{2-[4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル]-5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ}-2-フルオロフェニル) 酢酸、または(13) (3-{2-[2-(3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-5-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] エトキシ}-4-メチルフェニル) 酢酸である請求の範囲1記載の化合物。

5. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

6. PPAR介在性疾患の予防および/または治療剤である請求の範囲5記載の医薬組成物。

20 7. PPARがPPAR δ である請求の範囲6記載の医薬組成物。

8. PPAR δ 介在性疾患が高脂血症または肥満症である請求の範囲7記載の医薬組成物。

25 9. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグと、MTP阻害薬、HMG-CoA還

元酵素阻害薬、スクアレンシンセターゼ阻害薬、フィブラート系薬剤、ACAT阻害薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、コレステロール吸収阻害薬、胆汁酸吸収阻害薬、回腸 Na^+ /胆汁酸共輸送体阻害薬、LDL受容体活性化薬、LDL受容体発現増強薬、膵リパーゼ阻害薬、プロブコール製剤、ニコチン酸製剤、およびコレステロールエステル転送蛋白阻害薬から選択される1種以上とを組み合わせる医薬。

10. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするPPAR介在性疾患の予防および/または治療方法。

11. PPAR介在性疾患の予防および/または治療剤を製造するための請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの使用。

15

配 列 表

SEQUENCE LISTING

<110> ONO Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> phenyl acetic acid derivatives, production method and use thereof

<130> ONF-5150PCT

<150> JP 2003-330616

<151> 2003-09-22

<150> JP 2004-231546

<151> 2004-08-06

<160> 3

<170> PatentIn Ver. 3.1

<210> 1

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Enhancer sequence including 4 times repeated Gal4 protein response sequences

<400> 1

tcgacggagt actgtcctcc gcgacggagt actgtcctcc gcgacggagt actgtcctcc 60

gcgacggagt actgtcctcc gagct 85

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> Nuclear localization signal derived from SV-40 T-antigen

<400> 2

Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly

1

5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Influenza virus

<220>

<223> hemagglutinin epitope

<400> 3

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014137

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D263/32, 413/10, 277/24, 417/02, A61K31/421, 31/422, 31/426, 31/454, 31/4439, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/00, 9/10, 9/12, 9/14, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D263/32, 413/10, 277/24, 417/02, A61K31/421, 31/422, 31/426, 31/454, 31/4439

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS/REGISTRY (STN), JSTplus (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/46232 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 September, 1999 (16.09.99), Examples 1, 2 & EP 1067109 A1	1-9, 11
X	WO 03/72102 A1 (ELI LILLY AND CO.), 04 September, 2003 (04.09.03), Examples 51, 54, 55; Claims (Family: none)	1-9, 11
A	JP 2002-265457 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 18 September, 2002 (18.09.02), Full text & WO 02/76959 A1 & EP 1394154 A1	1-9, 11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 October, 2004 (26.10.04)

Date of mailing of the international search report
09 November, 2004 (09.11.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014137

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/72100 A1 (ELI LILLY AND CO.), 04 September, 2003 (04.09.03), Full text (Family: none)	1-9, 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP2004/014137**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 10 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014137

<With respect to subject matter for search>

The term "prodrug" used in claims 1-9 and 11 is unclear as to what specific compound the term includes or not, even when the statements in the description are investigated. The term hence makes the scope of the invention unclear. The claims lack disclosure in the meaning of Article 5 of the PCT. Furthermore, in the meaning of Article 6 of the PCT, the claims lack support by the disclosure in the description and do not comply with the requirement of clearness.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D263/32, 413/10, 277/24, 417/02, A61K31/421,
31/422, 31/426, 31/454, 31/4439, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/00,
9/10, 9/12, 9/14, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D263/32, 413/10, 277/24, 417/02, A61K31/421,
31/422, 31/426, 31/454, 31/4439

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/REGISTRY(STN), JSTplus(JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 99/46232 A1 (小野薬品工業株式会社) 1999. 09. 16, 実施例 1, 2 & EP 1067109 A1	1-9, 11
X	WO 03/72102 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2003. 09. 04, Example 51, 54, 55, Claims (ファミリーなし)	1-9, 11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 10. 2004

国際調査報告の発送日

09.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

4C

3127

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2002-265457 A (武田薬品工業株式会社) 2002. 09. 18, 全文 & WO 02/76959 A1 & EP 1394154 A1	1-9, 11
A	WO 03/72100 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2003. 09. 04, 全文 (ファミリーなし)	1-9, 11

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲10は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<調査の対象について>

請求の範囲1～9、11に記載された「プロドラッグ」なる文言は、明細書の記載を検討しても、具体的にいかなる化合物を包含し、また、包含しないか明確であるとはいえないから、本願発明の範囲を不明確にするものであり、PCT5条の意味での開示を欠き、またPCT6条の意味での明細書の開示による裏付け及び明確性の要件も欠いている。